

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-89472

(P2001-89472A)

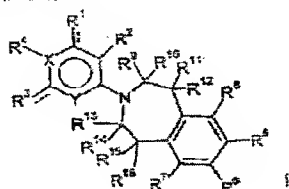
(43) 公開日 平成13年4月3日 (2001. 4. 3)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 403/04		C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/55		A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 1/08		A 6 1 P 1/08	
	3/08		3/08
	9/04		9/04
審査請求 有 請求項の数20 O L (全 73 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2000-236848(P2000-236848)	(71) 出願人	591003013 エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチー4070バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ124
(22) 出願日	平成12年8月4日 (2000. 8. 4)	(72) 発明者	ゲオ・アダム ドイツ連邦共和国、デー79650 ショッ プハイム、ウンター・シュタルテンシュト ラーセ 8
(31) 優先権主張番号	9 9 1 1 5 5 5 7. 3	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇 (外1名)
(32) 優先日	平成11年8月6日 (1999. 8. 6)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (E P)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [d] アゼピン類

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 メタボトロピックグルタメート受容体のアン  
タゴニストの提供。

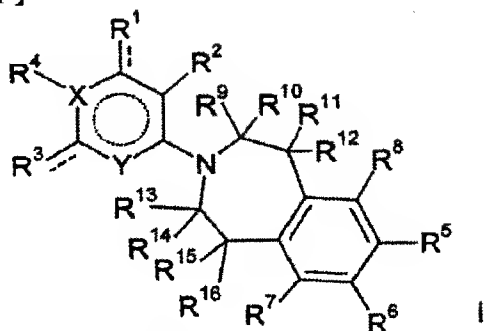
【解決手段】 式1の化合物並びにそのもの及び薬学的  
活性物質としてのその薬学的に許容しうる塩、それらの  
製造法、本発明の化合物に基づく薬物及びその製造法並  
びに本発明の化合物の、疾病の抑制又は防止及び対応す  
る薬物の製造における用途。本発明の範囲における式1  
の好ましい化合物は、R<sup>1</sup> が=O又はヒドロキシであ  
り、R<sup>2</sup> がNO<sub>2</sub>である化合物である。また、R<sup>1</sup> が=O  
であり、R<sup>2</sup> が-CNである式1の化合物が好まし  
い。例えば、3-エチル-2-メチル-5-ニトロ-6-  
(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [d] アゼ  
ピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン、2-

アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒ  
ドロベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-1, 6-ジ  
ヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



(式中、 $R^1$ は、水素、低級アルキル、酸素、ハロゲン又は $-OR$ 、 $-O(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-O(CHR)_n$ 、 $-(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-O(CHR)_nCN$ 、 $-O(CHR)_nCF_3$ 、 $-O(CHR)(CHR)_nNR_2$ 、 $-O(CHR)(CHR)_nOR$ 、 $-O(CHR)_n$ 低級アルケニル、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2R$ 、 $-OCF_2$ 低級アルケニル、 $-OCHRF$ 、 $-OCHF$ 低級アルケニル、 $-OCF_2CRF_2$ 、 $-OCF_2Br$ 、 $-O(CHR)_nCF_2Br$ 、 $-O(CHR)_n$ フェニル(ここで、フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1～3個の、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい)、 $-O(CHR)(CHR)_n$ モルホリノ、 $-O(CHR)(CHR)_n$ ピロリジノ、 $-O(CHR)(CHR)_n$ ピペリジノ、 $-O(CHR)(CHR)_n$ イミダゾロ、 $-O(CHR)(CHR)_n$ トリアゾロ、 $-O(CHR)_n$ ピリジノ、 $-O(CHR)(CHR)_nOSi$ 低級アルキル、 $-O(CHR)(CHR)_nOS(O)_2$ 低級アルキル、 $-O(CH_2)_nCH=CF_2$ 、 $-O(CHR)_n-2,2$ -ジメチル-[1,3]ジオキソラン、 $-O(CHR)_n-CHOR-CH_2OR$ 、 $-O(CHR)_n-CHOR-(CHR)_n-CH_2OR$ 又は $-SR$ もしくは $-S(CHR)_nCOOR$ 又は $-NR^2$ 、 $-N(R)(CHR)(CHR)_nOR$ 、 $-N(R)(CHR)_nCF_3$ 、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ モルホリノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ イミダゾロ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ ピロリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ ピロリジン-2-オン、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ ピペリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ トリアゾロもしくは $-N(R)(CHR)_n$ ピリジノであり、 $n$ は、1～6であり、 $R$ は、2個以上存在するならば、互いに独立して、水素、低級アルキル又は低級アルケニルを表し、 $R^2$ は、ニトロ又はシアノを表し、 $R^3$ は、水素、低級アルキル、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)_2$ 低級アルキル、 $-(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル

ルもしくは場合によっては低級アルキルによって置換されているピペラジノ又は $-CONR_2$ 、 $-(CHR)_nCONR_2$ 、 $-(CHR)_nOR$ 、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CHR)_nOC(O)CF_3$ 、 $-(CHR)_nCOOR$ 、 $-(CHR)_nSC_6H_5$ (ここで、フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1～3個の、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい)、 $-(CHR)_n-1,3$ -ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール、 $-(CHR)_n$ -テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシもしくは $-(CHR)_n-S$ 低級アルキル又は $-NR^2$ 、 $-NRCO$ 低級アルキル、 $-NRCHO$ 、 $-N(R)(CHR)_nCN$ 、 $-N(R)(CHR)_nCF_3$ 、 $-N(R)(CHR)(CHR)_nOR$ 、 $-N(R)C(O)(CHR)_nO$ 低級アルキル、 $-NR(CHR)_n$ 低級アルキル、 $-NR(CHR)(CHR)_nOR$ 、 $-N(R)(CHR)(CHR)_nO$ -フェニル(ここで、フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1～3個の、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい)、 $-N(R)(CHR)_n$ 低級アルケニル、 $-N(R)(CHR)(CHR)_nO-(CHR)_nOR$ 、 $-N(R)(CHR)_nC(O)O$ 低級アルキル、 $-N(R)(CHR)_nC(O)NR$ 低級アルキル、 $-N(R)(CH_2)_n-2,2$ -ジメチル-[1,3]ジオキソラン、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ モルホリノ、 $-N(R)(CHR)_n$ ピリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ ピペリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ ピロリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_nO$ -ピリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ イミダゾロ、 $-N(R)(CHR)_n-CR_2-(CHR)_nOR$ 、 $-N(R)(CHR)_n-CR_2OR$ 、 $-N(R)(CHR)_n-CHOR-CH_2OR$ 、 $-N(R)(CHR)_n-CHOR-(CHR)_n-CH_2OR$ 又は $-OR$ 、 $-O(CHR)_nCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(CHR)(CHR)_nO$ -フェニル(ここで、フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1～3個の、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい)、 $-O(CHR)(CHR)_nO$ 低級アルキル、 $-O(CHR)_n$ ピリジノもしくは $-O(CHR)(CHR)_n$ モルホリノであり、

$R_4$ は、水素、低級アルキル、低級アルケニルもしくはニトロ又は $-OR$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2R$ 、 $-OCF_2$ 低級アルケニル、 $-OCHRF$ 、 $-OCHF$ 低級アルケニル、 $-O(CHR)_nCF_3$ 又は $-(CHR)_nCHRF$ 、 $-(CHR)_nCF_2R$ 、 $-(CHR)_n-CF_3$ 、 $-(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-(CHR)_n(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-(CHR)_nCN$ 、 $-(CHR)_n$ フェニル(ここで、フェニル基は、場合に

よって、互いに独立して、1～3個の、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい)、 $-(CHR)_nOR$ 、 $-(CHR)_nCHORCH_2OR$ 、 $-(CHR)_n(CHR)_nNR_2$ 、 $-(CHR)_nCOOR$ 、 $-(CHR)_n(CHR)_nOSi$ —低級アルキル、 $-(CHR)_n(CHR)_nOS(O)_2$ —低級アルキル、 $-(CH_2)_n-CH=CF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2-R$ 、 $-CF_2$ —低級アルケニル、 $-CHRF$ 、 $-CHF$ —低級アルケニル、 $-(CHR)_n-2, 2$ —ジメチル—[1, 3] ジオキソラン、 $-(CH_2)_n-2$ —オキソアゼパン—1—イル、 $-(CHR)_n(CHR)_n$ —モルホリノ、 $-(CHR)_n$ —ピリジノ、 $-(CHR)_n(CHR)_n$ —イミダゾロ、 $-(CHR)_n(CHR)_n$ —トリアゾロ、場合によっては $-(CH_2)_nOH$ によって置換されている $-(CHR)_n(CHR)_n$ —ピロリジノ、 $-(CHR)_n(CHR)_n-3$ —ヒドロキシーピロリジノもしくは $-(CHR)_n(CHR)_n$ —ピペリジノ又は $-NR_2$ 、 $-N(R)(CHR)_n$ —ピリジノ、 $-N(R)C(O)O$ —低級アルキル、 $-N(CH_2CF_3)C(O)O$ —低級アルキル、 $-N[C(O)O$ —低級アルキル] $_2$ 、 $-NR-NR-C(O)O$ —低級アルキルもしくは $-N(R)(CHR)_nCF_3$ 、 $-NRCF_3$ 、 $-NRCF_2-R$ 、 $-NRCF_2$ —低級アルケニル、 $-NRCHRF$ 、 $-NRCHF$ —低級アルケニルであり、  
あるいは、Xが $-N=$ 又は $=N-$ であるならば、存在せず、  
あるいは、 $R^4$ 及び $R^1$ 又は $R^1$ 及び $R^4$ が、基— $(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_2-N=$ 、 $-CH=N-N=$ 、 $-CH=CH-N=$ 、 $-NH-CH=CH-$ 又は $-NR-CH_2-CH_2-$ に相互接続され、それらが付くN及びC原子とともに更なる環を形成し、  
 $R^5$ 、 $R^6$ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、ニトロ、 $-SO_2NH_2$ 又はハロゲンを表すか、  
 $R^5$ 及び $R^6$ が、基 $-O-CH_2-O-$ に相互接続され、それらが付くC原子とともに更なる五員環を形成し、  
 $R^7$ 、 $R^8$ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、ニトロ又はハロゲンを表し、  
 $R^9$ 、 $R^{10}$ は、水素又は低級アルキルを表し、  
 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコシカルボニルオキシ又は低級アルカノイルオキシを表し、  
 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ は、水素、トリチウム又は低級アルキルを表し、  
 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ は、水素、トリチウム、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコシカルボニルオキシ又は低級アルカノイルオキシを表すか、いっしょになってオキソ基であり、  
Xは、 $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-N<$ 、 $>C=$ 又は $=C<$ を表し、

Yは、 $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH=$ 又は $=CH-$ を表し、

点線は、結合であってもよい)で示されるラセミ体又は光学活性形態の化合物又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項2】  $R^1$ が $=O$ 又はヒドロキシであり、 $R^2$ が $NO_2$ である、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項3】 3-エチル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン、3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3H-ピリミジン-4-オン又は2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オールである、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】  $R^1$ が $=O$ であり、 $R^2$ が $-CN$ である、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項5】 2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、2-エチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、1, 2-ジメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、1-エチル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、2-アミノ-1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、1-シクロプロピルメチル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、1-アリル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、1-シアノメチル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、1-

(2-ジメチルアミノ-エチル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、1-イソプロピル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、1-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メチル-1-メチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル又は1-アミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルである、請求項1又は4記載の化合物。

【請求項6】  $R^1$ が2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシであり、 $R^2$ が-CNである、請求項1記載の化合物。

【請求項7】 2-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル又は(3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルである、請求項1又は6記載の化合物。

【請求項8】  $R^1$ が3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-プロポキシであり、 $R^2$ が-NO<sub>2</sub>又は-CNである、請求項1記載の化合物。

【請求項9】 3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-プロポキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テ

トラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンである、請求項1及び8記載の化合物。

【請求項10】  $R^3$ 及び $R^4$ が基-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-7</sub>-に相互接続されて、それらが付くN及びC原子とともに更なる環を形成し、 $R^2$ が-NO<sub>2</sub>又は-CNである、請求項1記載の化合物。

【請求項11】 4-オキソ-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-4, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-ピリミド[1, 2-a]アゼピン-3-カルボニトリルである、請求項1及び10記載の化合物。

【請求項12】 請求項1~11のいずれか1項記載のラセミ体もしくは光学活性形態の化合物又は薬学的に許容しうるその塩及び薬学的に許容しうる賦形剤を含む薬剤。

【請求項13】 急性及び/又は慢性神経学的障害、例えばてんかん、発作、慢性及び急性痛、精神病、精神分裂病、アルツハイマー病、認知障害、記憶欠乏、バイパス手術もしくは移植、脳への血液供給不足、脊髄損傷、頭部損傷、妊娠によって生じる低酸素症、心不全、低血糖症、ハンチントン舞踏病、ALS、AIDSによって生じる痴呆、眼損傷、網膜症、特発性パーキンソン症候群又は薬物によって生じるパーキンソン症候群並びにグルタメート欠乏機能に通じる症状、例えば筋痙縮、痙攣、偏頭痛、尿失禁、ニコチン中毒、精神病、アヘン中毒、不安、嘔吐、ジスキネジー及びうつ病の抑制又は予防のための、請求項12記載の薬剤。

【請求項14】 請求項1~11のいずれか1項記載のラセミ体もしくは光学活性形態の化合物又は薬学的に許容しうるその塩の、疾病の抑制又は防止のための使用。

【請求項15】 請求項1~11のいずれか1項記載の式Iのラセミ体もしくは光学活性形態の化合物又は薬学的に許容しうるその塩の、急性及び/又は慢性神経学的障害、例えばてんかん、発作、慢性及び急性痛、精神病、精神分裂病、アルツハイマー病、認知障害、記憶欠乏、バイパス手術もしくは移植、脳への血液供給不足、脊髄損傷、頭部損傷、妊娠によって生じる低酸素症、心不全、低血糖症、ハンチントン舞踏病、ALS、AIDSによって生じる痴呆、眼損傷、網膜症、特発性パーキンソン症候群又は薬物によって生じるパーキンソン症候群並びにグルタメート欠乏機能に通じる症状、例えば筋痙縮、痙攣、偏頭痛、尿失禁、ニコチン中毒、精神病、アヘン中毒、不安、嘔吐、ジスキネジー及びうつ病の抑制又は防止のための薬剤の製造における使用。

【請求項16】 急性及び/又は慢性神経学的障害を抑制又は防止するための、請求項1~11のいずれか1項記載の式Iの化合物又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項17】 請求項1~11のいずれか1項記載の式Iの化合物並びに薬学的に許容しうるその塩の製造方法であって、a)式

10

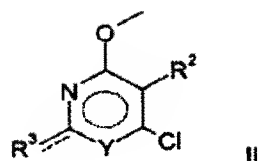
20

30

40

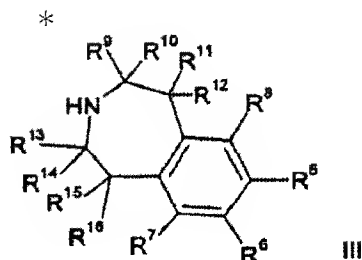
50

【化2】



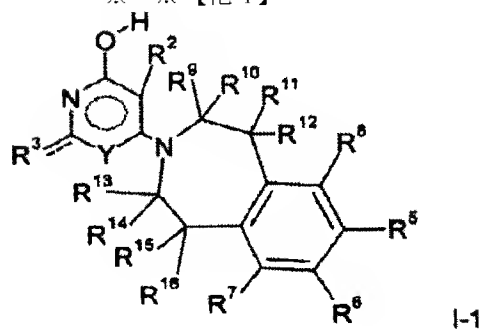
\* の化合物を式

【化3】

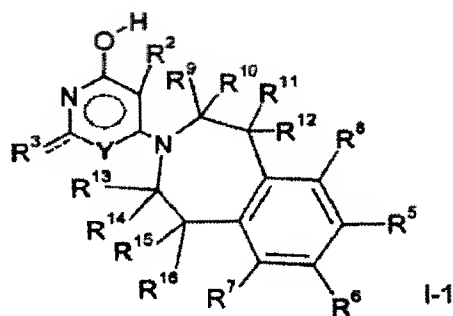


の化合物と反応させて、式

※ ※ 【化4】

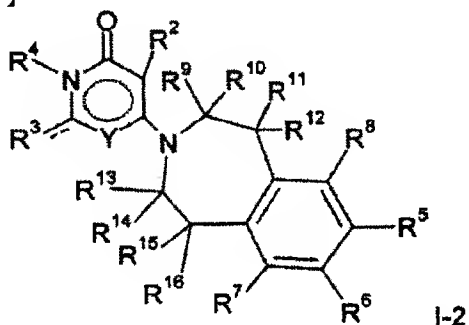
(式中、置換基は上記のとおりである) の化合物にする  
か、又はb) 式

【化5】



の化合物を反応させて、式

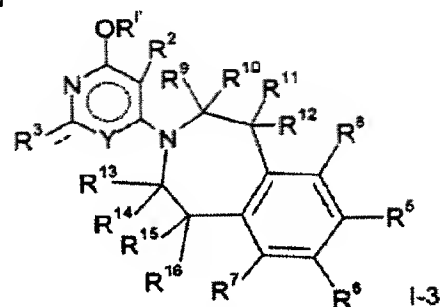
【化6】



の化合物又は式

【化7】

30



(式中、 $R^2 \sim R^{16}$  は、上記意味を有し、 $R'$  は、低級アルキル、 $-(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$   $-(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$   $CN$ 、 $-(CH_2)_n$   $CF_3$ 、 $-(CH_2)_n$   $(CH_2)_n$   $N$   $R_2$ 、 $-(CH_2)_n$   $(CH_2)_n$   $OR$ 、 $-(CH_2)_n$  低級アルケニル、 $-CF_3$ 、 $-CF_2-R$ 、 $-CF_2$  低級アルケニル、 $-CH_2CF_2$ 、 $-CH_2CF_2$  低級アルケニル、 $-CF_2CF_2$ 、 $-CF_2Br$ 、 $-(CH_2)_n$   $CF_2Br$ 、 $-(CH_2)_n$  フェニル (フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1~3個の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい)、 $-(CH_2)_n$   $(CH_2)_n$  モルホリノ、 $-(CH_2)_n$   $(CH_2)_n$  ピロリジノ、 $-(CH_2)_n$   $(CH_2)_n$  ピペリジノ、 $-(CH_2)_n$   $(CH_2)_n$  イミダゾロ、 $-(CH_2)_n$   $(CH_2)_n$  トリア

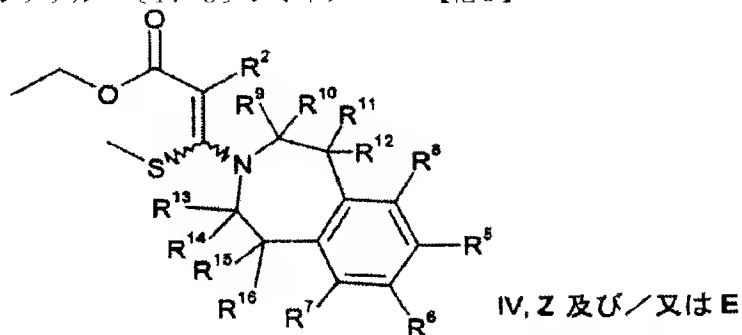
50

9

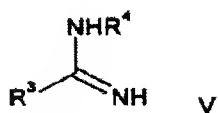
10

ゾロ、 $-(\text{CHR})_n$ -ピリジノ、 $-(\text{CHR})(\text{CH})_n-\text{OSi}$ -低級アルキル、 $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n-\text{OS}(\text{O})_2$ -低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{CF}_2$ 、 $-(\text{CHR})_n-2,2$ -ジメチル-[1,3]ジオキソ\*

\*ラン、 $-(\text{CHR})_n-\text{CHOR}-\text{CH}_2\text{OR}$ 又は $-(\text{CHR})_n-\text{CHOR}-(\text{CHR})_n-\text{CH}_2\text{OR}$ である)の化合物にするか、又はc)式【化8】



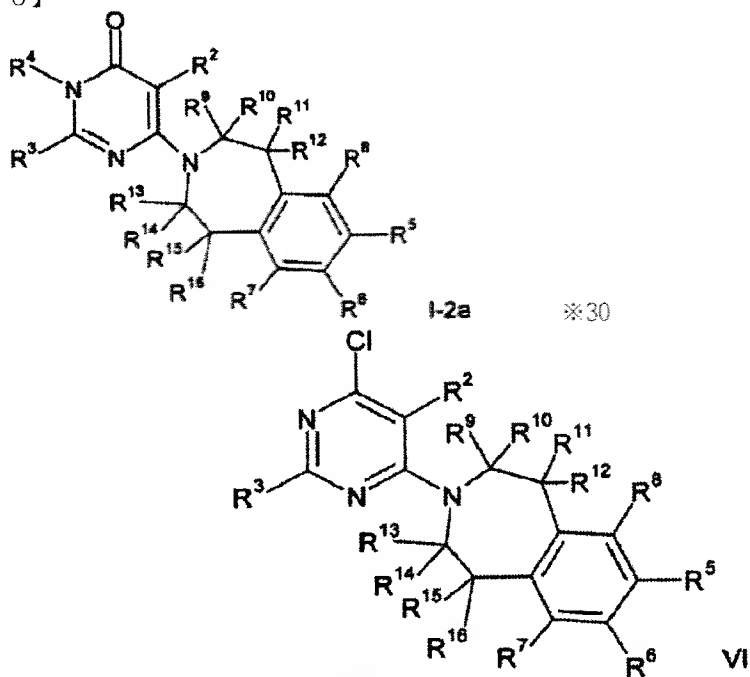
の化合物を式【化9】



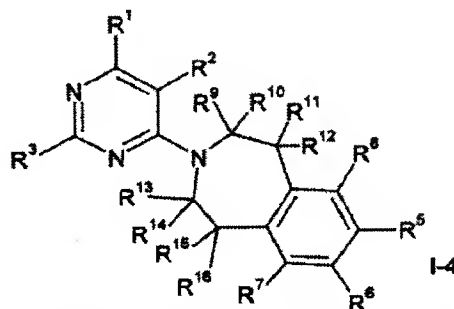
※(式中、置換基は上記のとおりである)の化合物にするか、又はd)式【化11】

の化合物と反応させて、式【化10】

20



の化合物をアルコール、チオール、第一級もしくは第二級アミンと反応させて、式【化12】



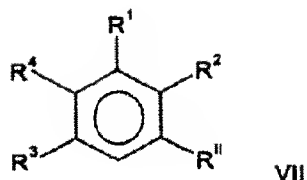
50 (式中、置換基は上記のとおりである)の化合物にする

11

12

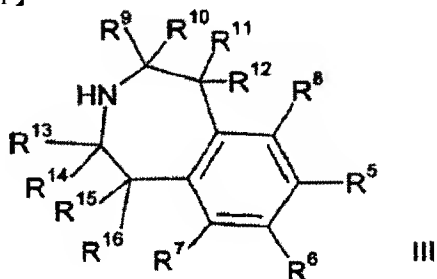
か、又は e) 式

【化 13】



(式中、 $R^{II}$  は、フルオロ、クロロ、プロモ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である) の化合物を

【化 14】

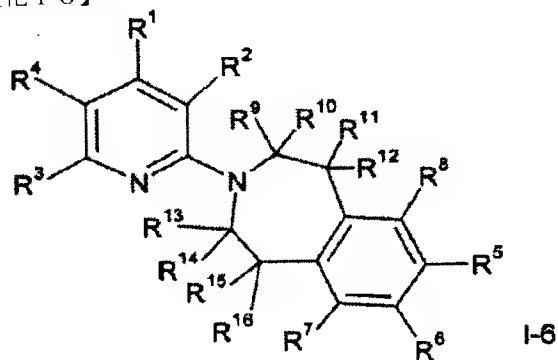


の化合物と反応させて、式

【化 15】

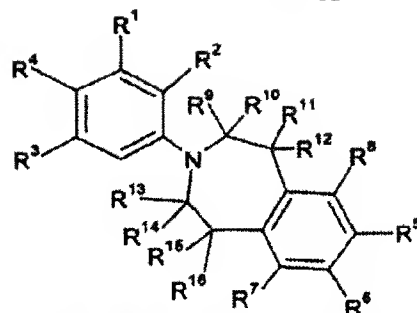
の化合物と反応させて、式

【化 18】



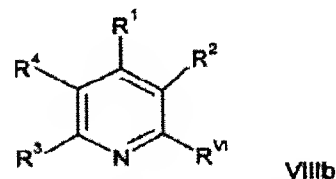
(式中、置換基は上記のとおりである) の化合物にし、望むならば、式 I の化合物に保護基を導入し、除去し、式 I の化合物の OH 又は NH 官能基をアルキル化し、エーテル官能基を開裂させ、式 I の化合物の官能基を直接又は適当な活性化基を介して別の官能基に転換し、及び、望むならば、式 I の化合物を薬学的に許容しうる塩又はその光学活性

\*



(式中、置換基は上記のとおりである) の化合物にするか、又は f) 式

【化 16】

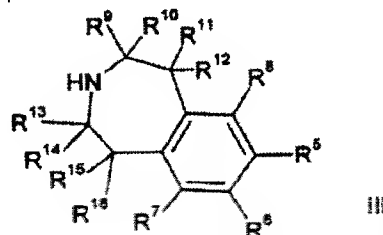


(式中、 $R^{VI}$  は、フルオロ、クロロ、プロモ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である) の化合物を

20 式

【化 17】

\*



30 形態に転換することを含む方法。

【請求項 18】 請求項 17 記載の方法によって製造された、請求項 1～11 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物。

【請求項 19】 請求項 1 記載の式 I の放射線標識 mGluR1 受容体拮抗物質の、結合検定における使用。

【請求項 20】 1-エチル-2-メチル-6-オキソ-4-(1,1,2-トリトリチオ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルである式 I の放射線標識 mGluR1 受容体拮抗物質の、請求項 19 記載の結合検定における使用。

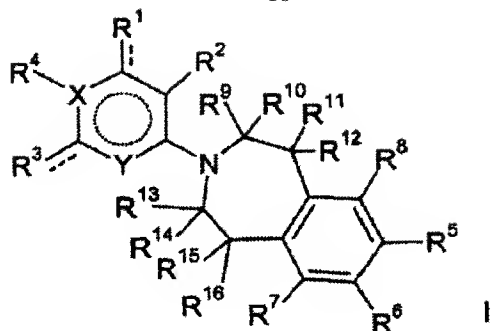
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、以下の一般式のラセミ体及び光学活性形態の 1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン誘導体並びに薬学的に許容しうるそれらの塩に関する。

【0002】

【化 19】



【0003】式中、 $R^1$ は、水素、低級アルキル、酸素、ハロゲン又は $-OR$ 、 $-O(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-O(CHR)_n$ 、 $-O(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-O(CHR)_nCN$ 、 $-O(CHR)_nCF_3$ 、 $-O(CHR)(CHR)_nNR_2$ 、 $-O(CHR)(CHR)_nOR$ 、 $-O(CHR)_n$ 低級アルケニル、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2-R$ 、 $-OCF_2$ 低級アルケニル、 $-OCHRF$ 、 $-OCHF$ 低級アルケニル、 $-OCF_2CRF_2$ 、 $-OCF_2Br$ 、 $-O(CHR)_nCF_2Br$ 、 $-O(CHR)_n$ フェニル（フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1～3個の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい）、 $-O(CHR)(CHR)_n$ モルホリノ、 $-O(CHR)(CHR)_n$ ピロリジノ、 $-O(CHR)(CHR)_n$ ピペリジノ、 $-O(CHR)(CHR)_n$ イミダゾロ、 $-O(CHR)(CHR)_n$ トリアゾロ、 $-O(CHR)_n$ ピリジノ、 $-O(CHR)(CHR)_n$ OSi低級アルキル、 $-O(CHR)(CHR)_nOS(O)_2$ 低級アルキル、 $-O(CH_2)_nCH=CF_2$ 、 $-O(CHR)_n-2,2$ ジメチル-〔1,3〕ジオキソラン、 $-O(CHR)_n-CHOR-CH_2OR$ 、 $-O(CHR)_n-CHOR-(CHR)_n-CH_2OR$ 又は $-SR$ もしくは $-S(CHR)_nCOOR$ 又は $-NR^2$ 、 $-N(R)(CHR)(CHR)_nOR$ 、 $-N(R)(CHR)_nCF_3$ 、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ モルホリノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ イミダゾロ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ ピロリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ ピロリジン-2-オン、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ ピペリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ トリアゾロもしくは $-N(R)(CHR)_n$ ピリジノであり、 $n$ は、1～6であり、 $R$ は、2個以上が存在するならば、互いに独立して、水素、低級アルキル又は低級アルケニルを表し、 $R^2$ は、ニトロ又はシアノを表し、 $R^3$ は、水素、低級アルキル、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)_2$ 低級アルキル、 $-(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルもしくは場合によっては低級アルキルによって置換されているピペラジノ又は $-CONR_2$ 、 $-(CHR)_nCONR_2$ 、 $-(CHR)_nOR$ 、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CHR)_nOC(O)CF_3$ 、 $-(CHR)_n-COOR$ 、 $-(CH$

$R)_nSC_6H_5$ （フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1～3個の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい）、 $-O(CHR)_n-1,3$ ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドル、 $-(CHR)_n$ テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシもしくは $-(CHR)_n-S$ 低級アルキル又は $-NR^2$ 、 $-NRCO$ 低級アルキル、 $-NRCHO$ 、 $-N(R)(CHR)_nCN$ 、 $-N(R)(CHR)_nCF_3$ 、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n-OR$ 、 $-N(R)C(O)(CHR)_n$ 低級アルキル、 $-NR(CHR)_n$ 低級アルキル、 $-NR(CHR)(CHR)_n-OR$ 、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n-O$ フェニル（フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1～3個の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい）、 $-N(R)(CHR)_n$ 低級アルケニル、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n-O-(CHR)_nOR$ 、 $-N(R)(CHR)_nC(O)O$ 低級アルキル、 $-N(R)(CHR)_nC(O)NR$ 低級アルキル、 $-N(R)(CH_2)_n-2,2$ ジメチル-〔1,3〕ジオキソラン、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ モルホリノ、 $-N(R)(CHR)_n$ ピリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ ピペリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ ピロリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n-O$ ピリジノ、 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ イミダゾロ、 $-N(R)(CHR)_n-CR_2-(CHR)_n-OR$ 、 $-N(R)(CHR)_n-CR_2-OR$ 、 $-N(R)(CHR)_n-CHOR-CH_2OR$ 、 $-N(R)(CHR)_n-CHOR-(CHR)_n-CH_2OR$ 又は $-OR$ 、 $-O(CHR)_nCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(CHR)(CHR)_n-O$ フェニル（フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1～3個の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい）、 $-O(CHR)(CHR)_n-O$ 低級アルキル、 $-O(CHR)_n$ ピリジノもしくは $-O(CHR)(CHR)_n$ モルホリノであり、 $R_4$ は、水素、低級アルキル、低級アルケニルもしくはニトロ又は $-OR$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2-R$ 、 $-OCF_2$ 低級アルケニル、 $-OCHRF$ 、 $-OCHF$ 低級アルケニル、 $-O(CHR)_nCF_3$ 又は $-(CHR)_nCHRF$ 、 $-(CHR)_nCF_2R$ 、 $-(CHR)_n-CF_3$ 、 $-(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-(CHR)_n(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-(CHR)_nCN$ 、 $-(CHR)_n$ フェニル（フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1～3個の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい）、 $-(CHR)(CHR)_nOR$ 、 $-(CHR)_nCHORCH_2OR$ 、 $-(CHR)(CHR)_nNR_2$ 、 $-(CHR)_nCOOR$ 、 $-(CHR)(CHR)_nOSi$ 低級アルキル、 $-(CHR)(CHR)_n$



OS(O)<sub>2</sub>-低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH=C  
F<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>-R、-CF<sub>2</sub>-低級アルケニ  
ル、-CHRF、-CHR-低級アルケニル、-(CH  
R)<sub>n</sub>-2、2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン、-(  
CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-2-オキソアゼパン-1-イル、-(C  
HR)(CHR)<sub>n</sub>-モルホリノ、-(CHR)<sub>n</sub>-ピリジ  
ノ、-(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-イミダゾロ、-(CH  
R)(CHR)<sub>n</sub>-トリアゾロ、場合によっては-(CH  
2)<sub>n</sub>OHによって置換されている-(CHR)(CHR)  
<sub>n</sub>-ピロリジノ、-(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-3-ヒドロ 10  
キシーピロリジノもしくは-(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-ピ  
ペリジノ又は-NR<sub>2</sub>、-N(R)(CHR)<sub>n</sub>-ピリジ  
ノ、-N(R)C(O)O-低級アルキル、-N(CH  
2CF<sub>3</sub>)C(O)O-低級アルキル、-N[C(O)O  
-低級アルキル]<sub>2</sub>、-NR-NR-C(O)O-低級  
アルキルもしくは-N(R)(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>、-NR  
CF<sub>3</sub>、-NRCF<sub>2</sub>-R、-NRCF<sub>2</sub>-低級アルケニ  
ル、-NRCHRF、-NRCHRF-低級アルケニル  
であり、あるいは、Xが-N=又は=N-であるなら  
ば、存在せず、あるいは、R<sup>4</sup>及びR<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup> 20  
が、基-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-5</sub>、-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N=、-CH  
=N-N=、-CH=CH-N=、-NH-CH=C  
H-又は-NR-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-に相互接続され、それ  
らが付くN及びC原子とともに更なる環を形成し、  
R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ア  
ミノ、ニトロ、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>又はハロゲンを表すか、R<sup>7</sup>  
及びR<sup>8</sup>が、基-O-CH<sub>2</sub>-O-に相互接続され、それ  
らが付くC原子とともに更なる五員環を形成し、  
R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ア  
ミノ、ニトロ又はハロゲンを表し、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は、水素 30  
又は低級アルキルを表し、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>は、水素、低級ア  
ルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシ  
カルボニルオキシ又は低級アルカノイルオキシを表し、  
R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>は、水素、トリチウム又は低級アルキルを表  
し、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>は、水素、トリチウム、低級アルキル、  
ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボ  
ニルオキシ又は低級アルカノイルオキシを表すか、いっ  
しょになってオキソ基であり、Xは、-N=、=N-、  
-N<、>C=又は=C<を表し、Yは、-N=、=N-、  
-NH-、-CH=又は=CH-を表し、点線は、 40  
結合であってもよい。

【0004】驚くべきことに、一般式Iの化合物は、代  
謝向性グルタミン酸受容体における拮抗物質であること  
がわかった。

【0005】中枢神経系(CNS)では、刺激の伝達  
は、ニューロンによって送り出される神経伝達物質と、  
別の神経受容体との相互作用によって起こる。

【0006】CNS中でもっとも一般的に発生する神経  
伝達物質であるL-グルタミン酸は、多数の生理学的プ  
ロセスで決定的な役割を演じる。グルタメート依存性の 50

刺激受容体は二つの主要な群に分割される。第一の主要  
な群は、配位子制御イオンチャネルを形成する。代謝向  
性グルタミン酸受容体(mGluR)は、第二の主要な  
群に属し、更には、Gタンパク質結合受容体の属に入る。

【0007】現在、これらのmGluRの8種の異なる  
構成種が知られており、それらのいくつかにはサブタイ  
プさえある。これら8種の受容体は、構造パラメータ、  
異なる第二メッセンジャシグナリング経路及び低分子量  
化合物に対するそれらの異なる親和力に基づき、三つの  
サブグループに細分類することができる。

【0008】mGluR1及びmGluR5はI群に属  
し、mGluR2及びmGluR3はII群に属し、mG  
luR4、mGluR6、mGluR7及びmGluR  
8はIII群に属する。

【0009】第一群に属する代謝向性グルタミン酸受容  
体の配位子は、急性及び/又は慢性の神経学的障害、例  
えばてんかん、発作、慢性及び急性痛、精神病、精神分  
裂病、アルツハイマー病、認知障害及び記憶欠乏の治療  
又は予防に使用することができる。

【0010】これに関連して治療可能な他の症状は、バ  
イパス手術もしくは移植、脳への血液供給不足、脊髄損  
傷、頭部損傷、妊娠によって生じる低酸素症、心停止及  
び低血糖によって生じる脳機能障害である。更なる治療  
可能な症状は、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化  
症(ALS)、AIDSによって生じる痴呆、眼損傷、  
網膜症、特発性パーキンソン症候群又は薬物によって生  
じるパーキンソン症候群並びにグルタメート欠乏機能に  
通じる症状、例えば筋痙攣、痙攣、偏頭痛、尿失禁、ニ  
コチン中毒、アヘン中毒、不安、嘔吐、ジスキネジー及  
びうつ病である。

【0011】本発明の目的は、式Iの化合物並びにその  
もの及び薬学的活性物質としてのその薬学的に許容しう  
る塩、それらの製造法、本発明の化合物に基づく薬物及  
びその製造法並びに本発明の化合物の、前記種類の疾病  
の抑制又は防止及び対応する薬物の製造における用途で  
ある。更には、結合検定における式Iの放射線標識mG  
luR1受容体拮抗物質の使用もまた、本発明の目的で  
ある。

【0012】本発明の範囲における式Iの好ましい化合  
物は、R<sup>1</sup>がO又はヒドロキシであり、R<sup>2</sup>がNO<sub>2</sub>で  
ある化合物である。

【0013】以下、そのような化合物の例を示す。

【0014】3-エチル-2-メチル-5-ニトロ-6  
-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼ  
ピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン、3-  
(2-フルオロエチル)-2-メチル-5-ニトロ-  
6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]ア  
ゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン、2  
-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラ

ヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3H-ピリミジン-4-オン又は2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール

【0015】また、 $R^1$ が=Oであり、 $R^2$ が-CNである式Iの化合物が好ましい。

【0016】以下、そのような化合物の例を示す。

【0017】2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-エチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、1, 2-ジメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、1-エチル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-アミノ-1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、1-シクロプロピルメチル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、1-アリル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、1-シアノメチル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、1-(2-ジメチルアミノエチル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、1-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テ

ラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メチル-1-メチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル又は1-アミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

【0018】本発明の範囲における式Iの好ましい化合物は、 $R^1$ が2, 2, 2-トリフルオロエトキシであり、 $R^2$ が-CNである化合物である。

【0019】以下、そのような化合物の例を示す。

【0020】2-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(3-モルホリン-4-イルプロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル又は(3-イミダゾル-1-イルプロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

【0021】本発明の範囲における式Iの好ましい化合物は、 $R^1$ が3-[1, 2, 4]トリアゾル-1-イルプロポキシであり、 $R^2$ が-NO<sub>2</sub>又は-CNである化合物である。

【0022】以下、そのような化合物の例を示す。

【0023】3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-[1, 2, 4]トリアゾル-1-イルプロポキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピン

【0024】本発明の範囲における式Iの好ましい化合物は、 $R^3$ 及び $R^4$ が基-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-に相互接続され、それらが付くN及びC原子とともに更なる七員環を形成し、 $R^2$ が-NO<sub>2</sub>又は-CNである化合物である。

【0025】以下の例がそのような化合物を代表する。

【0026】4-オキソ-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-4, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-ピリミド〔1, 2-a〕アゼピン-3-カルボニトリル

【0027】本明細書に使用する「低級アルキル」とは、炭素原子1~7個、好ましくは炭素原子1~4個の

直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素残基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルなどをいう。

【0028】本明細書に使用する「低級アルキレン」とは、炭素原子2～7個、好ましくは炭素原子2～4個の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素残基をいう。

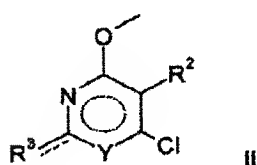
【0029】「低級アルコキシ」とは、酸素原子を介して結合された前記定義の意味の低級アルキル残基をいう。

【0030】「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブromo及びヨードを含む。

【0031】一般式Iの化合物及び薬学的に許容しうるその塩は、a) 式

【0032】

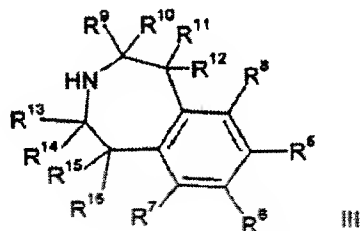
【化20】



【0033】の化合物を式

【0034】

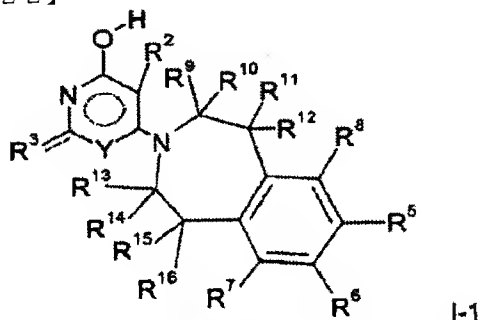
【化21】



【0035】の化合物と反応させて、式

【0036】

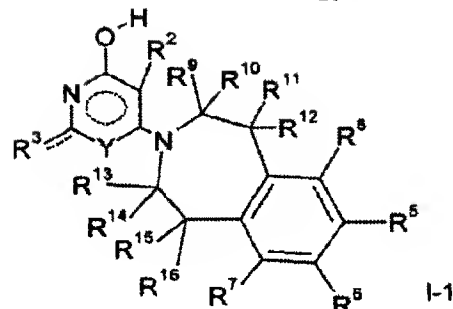
【化22】



【0037】(式中、置換基は上記のとおりである)の化合物にする、又はb) 式

【0038】

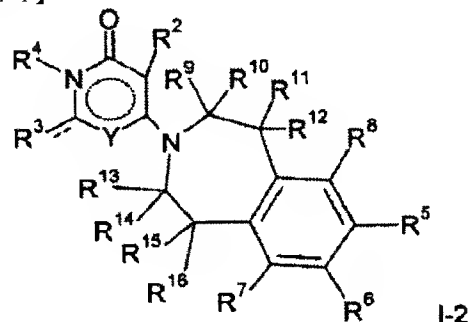
【化23】



10 【0039】の化合物を反応させて、式

【0040】

【化24】

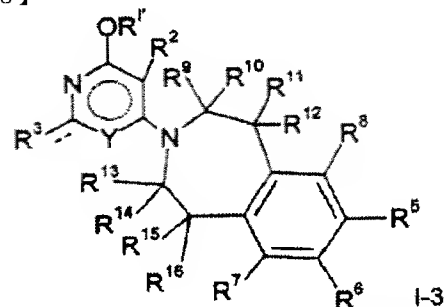


20

【0041】の化合物又は式

【0042】

【化25】



30

【0043】(式中、 $R^2 \sim R^{16}$  は、上記意味を有し、 $R'$  は、低級アルキル、 $-(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキル、 $-(CHR)_n$   $-(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキル、 $-(CHR)_n CN$ 、 $-(CHR)_n CF_3$ 、 $-(CHR)_n (CHR)_n NR_2$ 、 $-(CHR)_n (CHR)_n OR$ 、 $-(CHR)_n$  低級アルケニル、 $-CF_3$ 、 $-CF_2-R$ 、 $-CF_2$  低級アルケニル、 $-CHRF$ 、 $-CHF$  低級アルケニル、 $-CF_2 CRF_2$ 、 $-CF_2 Br$ 、 $-(CHR)_n CF_2 Br$ 、 $-(CHR)_n$  フェニル (フェニル基は、場合によっては、互いに独立して、1～3個の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ又はシアノ基によって置換されていてもよい)、 $-(CHR)_n$   $-(CHR)_n$  モルホリノ、 $-(CHR)_n$   $-(CHR)_n$  ピロリジノ、 $-(CHR)_n$   $-(CHR)_n$  ピペリジノ、 $-(CHR)_n$   $-(CHR)_n$  イミダゾロ、 $-(CHR)_n$   $-(CHR)_n$  トリアゾロ、 $-(CHR)_n$   $-(CHR)_n$  ピリジノ、 $-(CHR)_n$

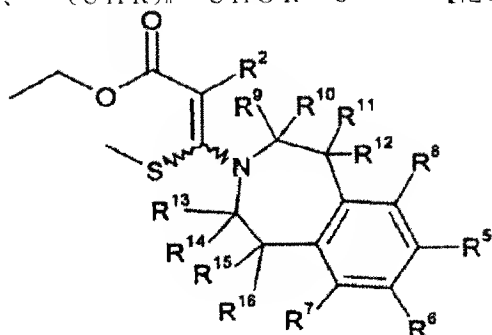
50

21

HR) (CHR)<sub>n</sub>-OS i-低級アルキル、-(CH  
R) (CHR)<sub>n</sub>OS (O)<sub>2</sub>-低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)  
<sub>n</sub>CH=CF<sub>2</sub>、-(CHR)<sub>n</sub>-2, 2-ジメチル-  
[1. 3] ジオキソラン、-(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-C\*

22

\* H<sub>2</sub>OR又は-(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-(CHR)<sub>n</sub>-C  
H<sub>2</sub>ORである)の化合物にする、又はc)式  
【0044】  
【化26】

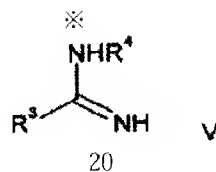


IV, Z 及び/又は E

【0045】の化合物を式

【0046】

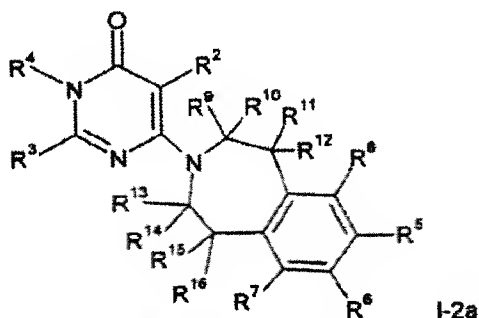
※【化27】



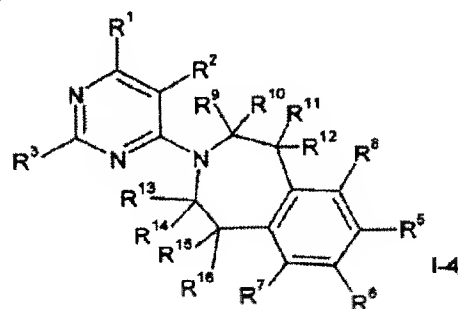
【0047】の化合物と反応させて、式

【0048】

【化28】



I-2a



I-4

【0053】(式中、置換基は上記のとおりである)の  
30 化合物にする、又はe)式

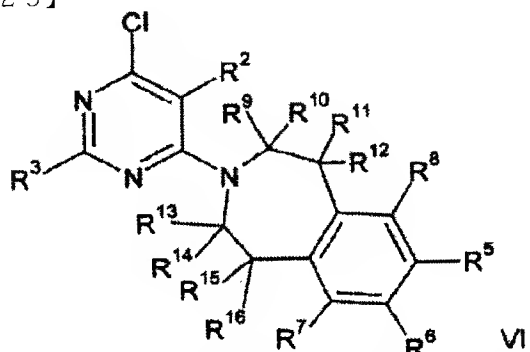
【0054】

【化31】

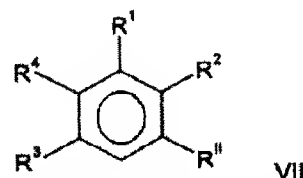
【0049】(式中、置換基は上記のとおりである)の  
化合物にする、又はd)式

【0050】

【化29】



VI



VII

【0055】(式中、R<sup>II</sup> は、フルオロ、クロロ、プロ  
モ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基であ  
る)の化合物を式

40

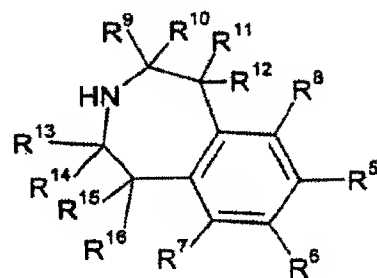
【0056】

【化32】

【0051】の化合物をアルコール、チオール、第一級  
もしくは第二級アミンと反応させて、式

【0052】

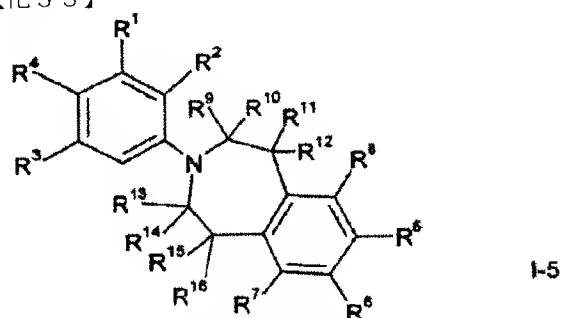
【化30】



III

23

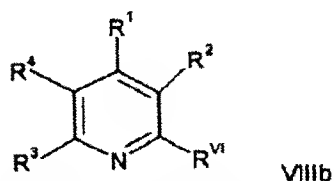
【0057】の化合物と反応させて、式  
【0058】  
【化33】



【0059】(式中、置換基は上記のとおりである)の化合物にし、f) 式

【0060】

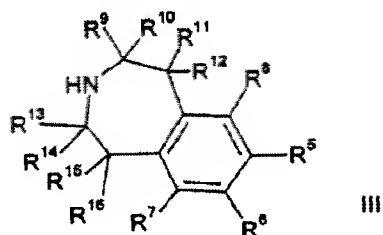
【化34】



【0061】(式中、R<sup>VI</sup> は、フルオロ、クロロ、プロモ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である)の化合物を式

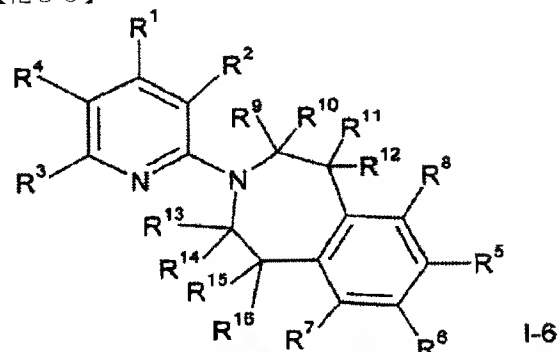
【0062】

【化35】



24

【0063】の化合物と反応させて、式  
【0064】  
【化36】



【0065】(式中、置換基は上記のとおりである)の化合物にし、望むならば、式 I の化合物の保護基を導入し、除去し、式 I の化合物の OH 又は NH 官能基をアルキル化し、エーテル官能基を開裂させ、式 I の化合物の官能基を直接又は適当な活性化基を介して別の官能基に転換し、望むならば、式 I の化合物を薬学的に許容する塩又はその光学活性形態に転換することによって製造することができる。

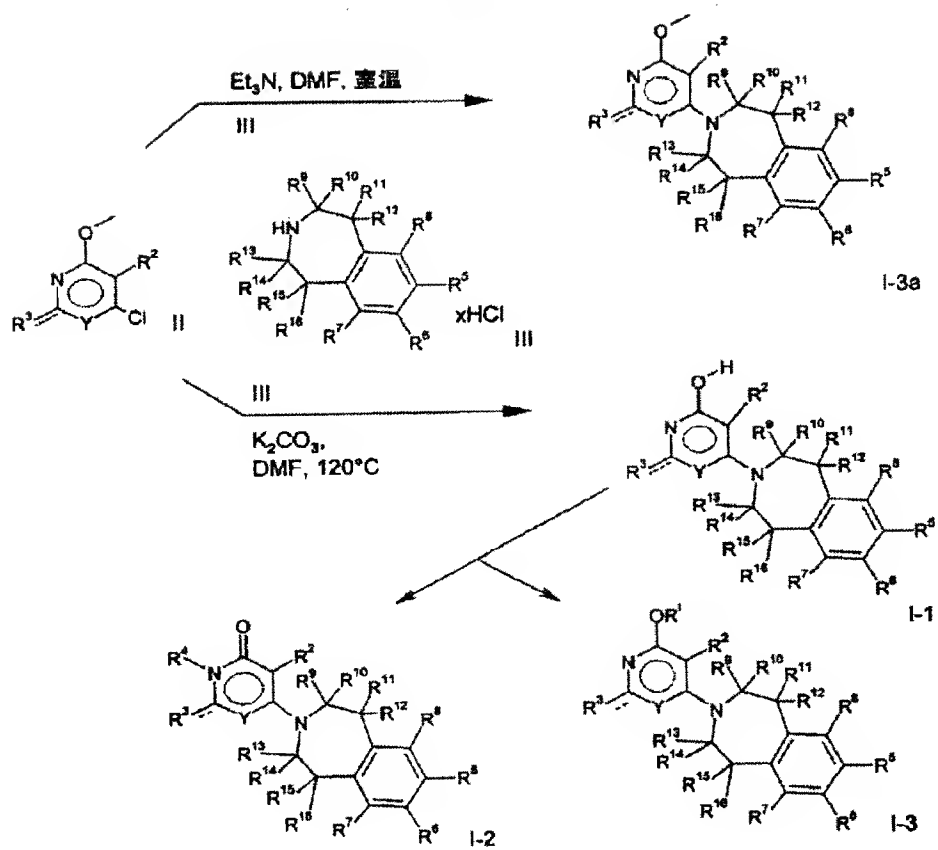
【0066】以下の反応式 I ~ VIII 及び例 1 ~ 273 で、反応工程及び反応変形 a) ~ f) を更に詳細に説明する。

【0067】

【化37】

30

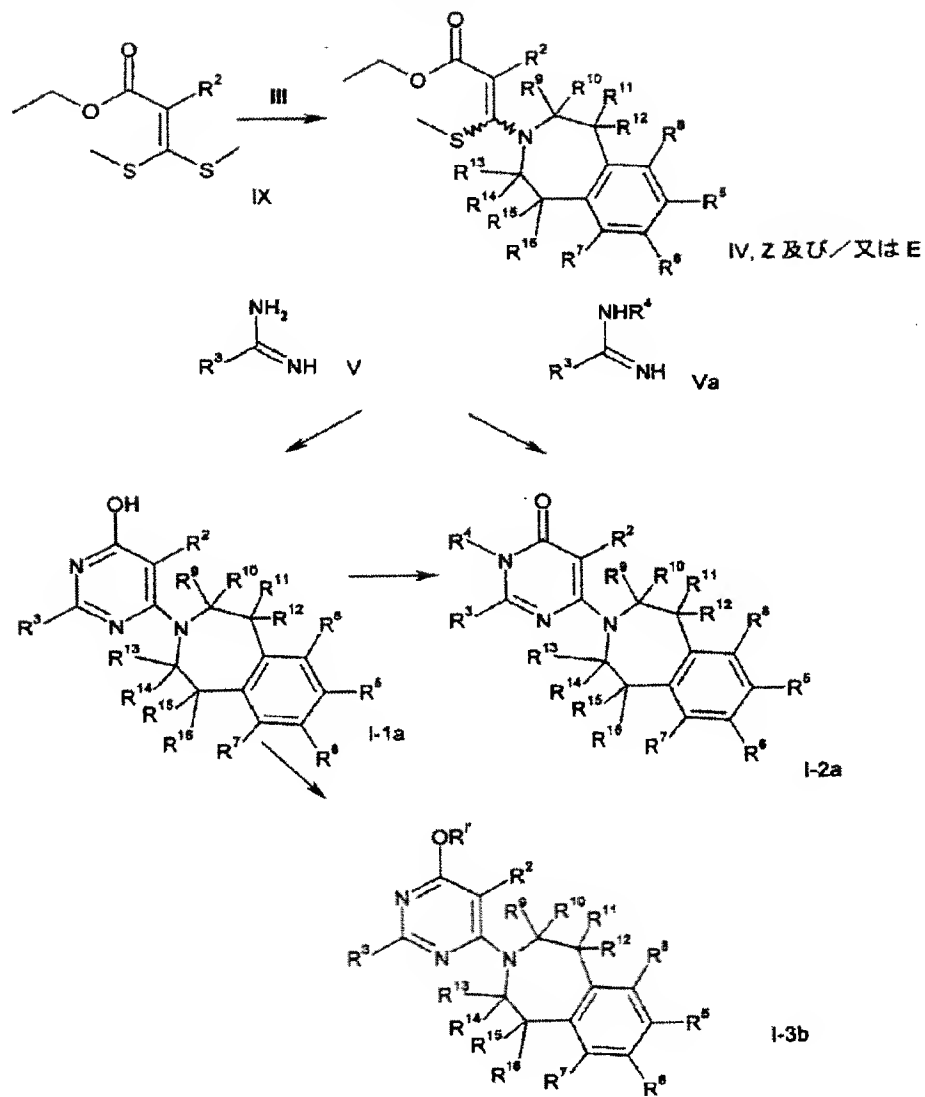
## 反応式 I



【0068】

【化38】

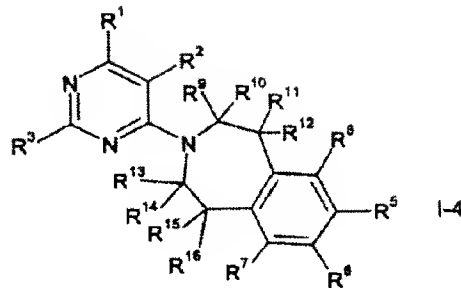
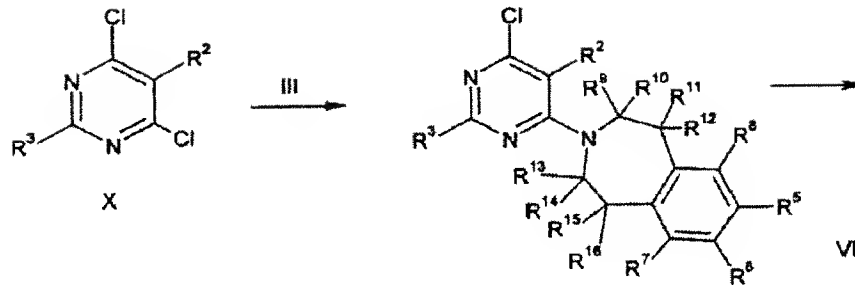
## 反応式 II



【0069】

【化39】

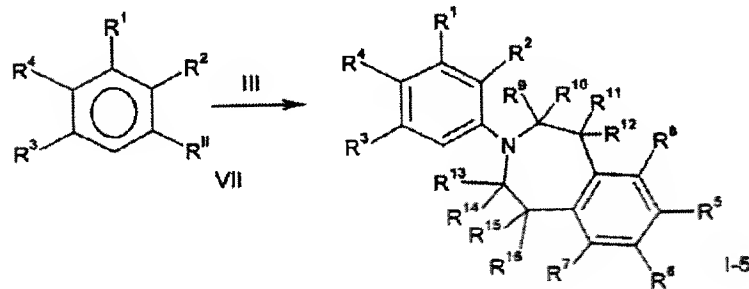
## 反応式 III



【0070】

\*20\* 【化40】

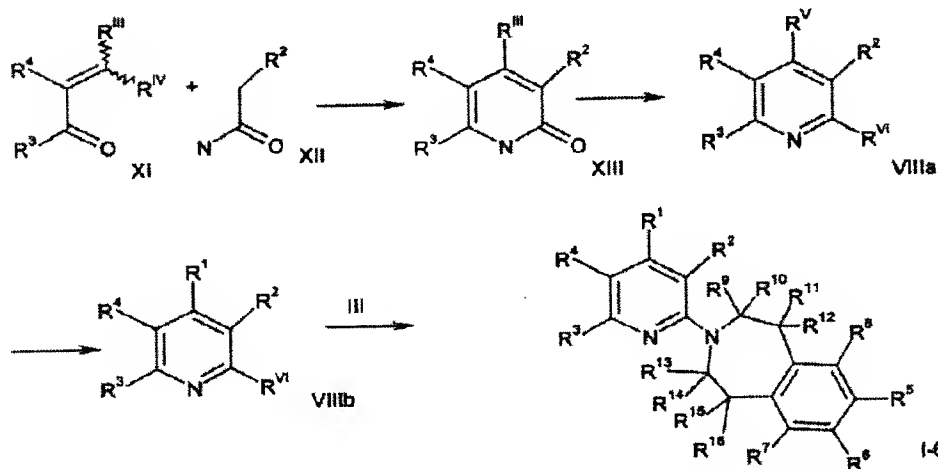
## 反応式 IV



【0071】

※ ※ 【化41】

## 反応式 V



【0072】 クロロ-メトキシ-ニトロ又はシアノピリジンII (反応式I) は公知であるし〔例えば、6-クロロ-4-メトキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン: Hev. (1958), 41, 1806〕、公知の化合物に関して

記載されている手順と同様にして、例えばメタノール中、低温、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $+20^{\circ}\text{C}$ で、4, 6-ジクロロ-5-シアノ-ピリミジン [Monatshefte Chemie (1965), 96, 1573-1578] 及びナトリウムメトキシド



から調製することもできる。これらは、溶媒、例えばN、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチル-エチルケトン又はテトラヒドロフラン中0℃～100℃で、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、場合によっては置換されている第二級アミンIIIと反応して、第三級アミンI-3aになる。しかし、溶媒、例えばN、N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドン中、炭酸カリウムの存在下、高温、優先的には100℃～150℃では、第三級アミンI-1が形成すると同時に、メトキシ基がヒドロキシ基に転換される。メトキシ基ではなくカルボニル官能基を有するIIの公知の類似体、例えば2-アミノ-6-クロロ-5-ニトロ-4(2H)-ピリミジノン[J. Chem. Soc. 1964, 4769-4774]は、溶媒、例えばN、N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドン中、炭酸カリウム、トリエチルアミン又はエチル-ジイソプロピルアミンの存在下、高温、優先的には100℃～150℃で、場合によっては置換されている第二級アミンIIIと反応して、付加物I-1になる。溶媒、例えばエタノール、メタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチル-エチルケトン又はテトラヒドロフラン中、塩基、例えば炭酸アルカリ、例えば炭酸ナトリウム、カリウムもしくはセシウム、第三級アミン、例えばトリエチルアミンもしくはエチル-ジイソプロピルアミン、アルカリ水素化メチル、例えば水素化ナトリウムもしくはカリウム又は相遷移触媒、例えばベンジル-トリメチルアンモニウムクロリドの存在下、固形又は濃縮水性水酸化ナトリウムの存在下、場合によっては置換されているアルキルハライド、トシラート、メシラート又はトリフルオロ-メタンスルホネートを使用して付加物I-1をアルキル化すると、N-及び/又はO-アルキル化生成物I-2及びI-3の多様な混合物が得られる。生成物I-2及びI-3は、保護された形態の官能基をN-又はO-アルキル官能基中に含むことができ、それが、保護官能基の除去の後更なる構造変更を可能にする。

【0073】ピリミジノールI-1へのR<sup>4</sup>置換基=OH又はNH<sub>2</sub>の導入(反応式I)は、適当な酸素又は窒素遷移剤を使用して達成することができる。クロルアミン又は優先的にはより安定なメシチレンスルホニルヒドロキシルアミン[Synthesis 1972, 140]が、NH<sub>2</sub>基の導入に適した遷移剤である。いずれも、溶媒、例えばエーテル類、例えばテトラヒドロフランもしくはジメトキシエタン又はN、N-ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド中、塩基、例えば水素化ナトリウム又は炭酸カリウムの存在下、室温から60℃の温度で使用される。ピリミジノールI-1を適当なシリル化剤、例えばヘキサメチルジシラザン及びトリメチルクロロシランでの処理によってそれらのO-シリル化類似体に転

換したのち、溶媒、例えばジクロロメタン又はクロロホルム中、室温から60℃で、オキソジペルオキシモリブデン(ピリジン)(HMPA)錯体[J. Org. Chem. 43 (1978), 188-196]で処理すると、R<sup>4</sup>=OHであるピリミジノンI-2が得られる。R<sup>4</sup>=OHである化合物I-2を、公知の方法、例えば、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル又はN、N-ジメチルホルムアミド中、室温から100℃で、適当なアルキルハライド、トシラート又はトリフラートでアルキル化する方法によって更に誘導体化することができる。R<sup>4</sup>=NH<sub>2</sub>である化合物I-2を優先的にモノBoc誘導体に転換したのち(ジクロロメタン中、室温で、ジtert-ブチルジカーボネート、4-ジメチルアミノピリジンでBoc誘導体を調製したのち、ジクロロメタン中、シリカゲルの存在で攪拌することによって一方のBoc基を除去する)、R<sup>4</sup>=OHである化合物I-2に関して記載したものと同様な条件の下でアルキル化する。その後、Boc基を公知の方法で容易に除去することができる。

【0074】ビス(メチルチオ)-アクリレートIXは、溶媒、例えばエタノール、メタノール、アセトン又はメチル-エチルケトン中、塩基、例えば炭酸カリウム及び/又はトリエチルアミンの存在下、室温から100℃で、場合によっては置換されている第二級アミンIIIと反応して、付加物IVになる。この付加物は、Z異性体、E異性体とZ異性体との混合物又はE異性体として形成することができる(反応式II)。付加物IVを、N、N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エンの存在下、70℃～140℃で、又はエタノール中、ナトリウムエチラートの存在下、優先的には環流状態で、アミジン類、尿素又はチオ尿素誘導体Vと反応させると、ピリミジノールI-1a又はピリミジノンI-2aを得ることができる。そして、反応式Iの手順I-1→I-2及びI-3に関して記載したようにして、ピリミジノールI-1aをアルキル化することができる。アリル基をR<sup>4</sup>として導入するならば、それは保護官能基としても働くことができる。例えば、それは、分子の他の部分、例えばR<sup>3</sup>における修飾と、後で、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン又は1, 2-ジメトキシエタン中、パラジウム(II)アセテート及びトリフェニルホスフィンの存在下、室温から60℃で、ホウ水素化リチウムによってN-アリル官能基を除去することとを可能にする。あるいはまた、付加物IVを、N、N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エンの存在下、70℃～140℃で、又はエタノール中、ナトリウムエチラートの存在下、環流状態で、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とが場合によって接続して五、六又は七員環を形成している置換アミジン誘導体Vaと反応させて、ピリミジノンI-2aを得ることもできる。

【0075】場合によっては置換されている第二級アミンIIIでのジクロロピリミジンXの選択的モノ置換（反応式III）を、溶媒、例えばN、N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、-10℃から室温で実施すると、モノクロロピリミジンVIを製造することができる。そして、化合物VI中に残るクロロ原子を、i) 溶媒としての対応するアルコール中又は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、室温から100℃で、アルコラートで処理することにより、アルコキシ官能基によって、ii) 不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、室温から100℃で、アミンで処理することにより、アミノ官能基によって、iii) アルコール、N、N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、塩基、例えばトリエチルアミン又は水素化ナトリウムの存在下、室温から100℃で、チオールで処理することにより、チオ官能基によって、置換することができる。ヒドロキシ官能によるクロロ基の置換は、優先的には、2工程法で実施される。まず、上記のようにVIを対応するアルコラートと反応させることによって4-メトキシーベンジルオキシ官能基を導入し、次に、0℃～50℃でメタノール性塩化水素で処理する。

【0076】 $R^3$ がメチルチオであり、 $R^2$ がシアノである[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(3), 445]又は $R^2$ がニトロである[Aust. J. Chem. (1990), 43(1), 55]一般式Xの化合物（反応式III）が公知である。場合によっては置換されている一般式IIIの第二級アミンで選択的モノ置換して化合物VIを得ると、その後の残りのクロロ原子の置換を上記のように実施して、一般式I-4の化合物を得ることができる。ピリミジンの6位置をすでに適切に置換されている2-メチルチオ誘導体を公知の酸化法にしたがって2-メチルスルホニル誘導体に転換したのち、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、室温から約150℃で、アルコラート類、アミン類及びチオラート類で処理することにより、対応するO、N又はS置換ピリミジン誘導体を得ることができる。

【0077】また、 $R^2$ がシアノであり、 $R^1$ がメチルチオであり、 $R^3$ がアミノである一般式I-4の化合物は、J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 9, 350に記載の4-クロロ誘導体と同様な方法で調製される2-アミノ-4-プロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリルを、場合によっては置換されている一般式IIIの第二級アミンと反応させることによって合成することができる。更には、 $R^2$ がシアノであり、 $R^1$ がアルキルチオである一般式I-4の化合物は、 $R^3$ がメチルチオである一般式VIの化合物から出発し、それ

を公知の酸化法にしたがって2-メチルスルホニル誘導体に転換したのち、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、室温から約150℃で、アルコラート類、アミン類及びチオラート類で処理することによって合成することができる。その後、残りのクロロ原子をテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、室温から約150℃で、アルキルチオラート類によって置換すると、O、N又はS置換6-アルキルチオピリミジン誘導体が得られる。

【0078】 $\alpha$ アミノ置換ニトロ又はシアノベンゼン化合物I-5（反応式IV）は、対応する公知のベンゼン誘導体VII（ $R^{II}$ は、フルオロ、クロロ、プロモ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ官能基である）から、溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチル-エチルケトン、N、N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、塩基、例えば炭酸カリウム又はトリエチルアミンの存在下、優先的には室温から100℃で、第二級アミンIIIで処理することによって調製される。シアノ又はニトロピリドンXIIIは公知であるし、脱離基 $R^{III}$ 又は $R^{IV}$ （ONa又はS-アルキル官能基）を第二の官能基 $R^{III}$ 又は $R^{IV}$ （水素又はアルコキシ官能基）とともに有する不飽和ケトンXI（反応式V）から調製することもできる。このような不飽和ケトンXIを、溶媒、例えば水、エタノール及びテトラヒドロフラン中、塩基、例えばピペリジン又はピロリジンと酢酸又はギ酸との混合物を使用する酸塩基混合触媒作用により、又は、溶媒、例えばエタノール、メタノール、tert-ブタノール、N、N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、塩基、例えば水和ナトリウム又はナトリウムもしくはカリウムアルコラートの存在下、室温から120℃で、シアノ又はニトロアセトアミドと縮合させると、 $R^{III}$ が水素又はアルコキシ官能基であるピリドンXIIIを誘導することができる。化合物XIIIにおける $R^{III}$ =アルコキシは、場合によっては、公知の方法、例えばジクロロメタン中、三臭化ホウ素によって $R^{III}$ =OHに転換することもできる。クロロ基 $R^{VI}$ 及び場合によっては第二のクロロ基 $R^V$ を有するピリジンVIIIaへのピリドンXIIIの転換は、公知の方法、例えば五塩化リンそのもの、五塩化リンとオキシ塩化リンとの混合物により、更なる塩基及び溶媒、例えばエチル-ジイソプロピルアミン及びアセトニトリルを使用するか、使用せずに、80℃～140℃で実施することができる。あるいはまた、2個のトリフルオロメタンスルホニルオキシ基 $R^V$ 及び $R^{VI}$ を有するピリジンVIIIa [ $R^2$ =NO<sub>2</sub>に関して公知：US 5 352 784 A (1994)]は、不活性溶媒、例えばジクロロメタン中、-40℃～60℃で、ピリドンXIII（ $R^{III}$ =OH）及びトリフルオロ

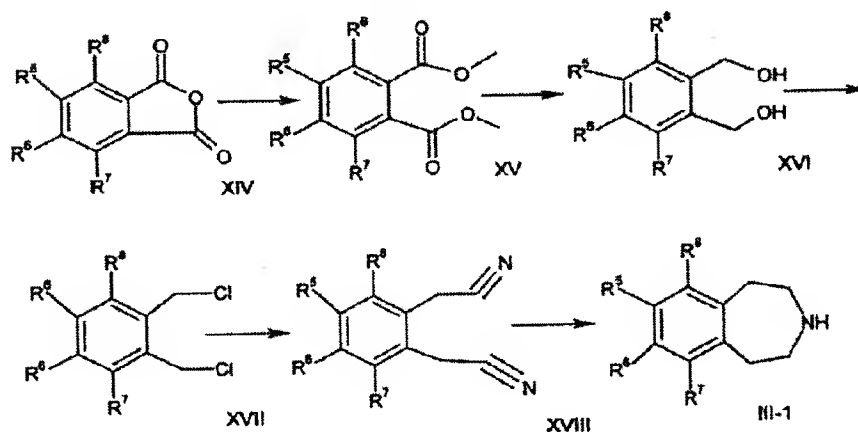
ーメタンスルホン酸無水物並びに塩基、例えばトリエチルアミンから調製することができる。クロロ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基に等しい2個の同一の脱離基  $R^V$  及び  $R^VI$  を有する化合物VIII a は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン又はN, N-ジメチルホルムアミド、水 (pH 8~14) 中、水混和性溶媒、例えばテトラヒドロフランの存在下、求核物質、例えば第一級及び第二級アルコール類と反応するか、溶媒、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はN, N-ジメチルホルムアミド中、優先的には室温で、まず  $R^V$  をアル

\*て、それによって化合物VIII b を生成する。そして、 $R^VI$  脱離基だけが残った化合物VIII b を、溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、N, N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中、塩基、例えば炭酸カリウム又はトリエチルアミンの存在下、優先的には室温から100℃で、第二級アミンIIIと反応させると、誘導体I-6を誘導することができる。

【0079】

【化42】

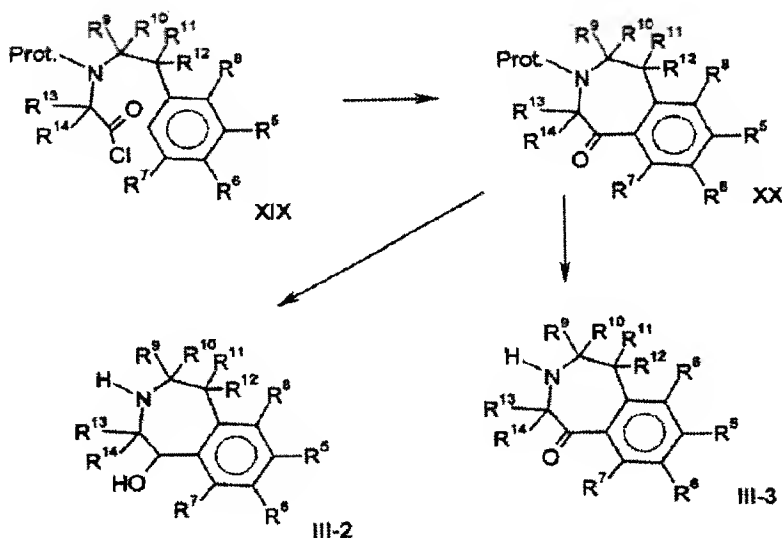
## 反応式 VI



【0080】

※ ※ 【化43】

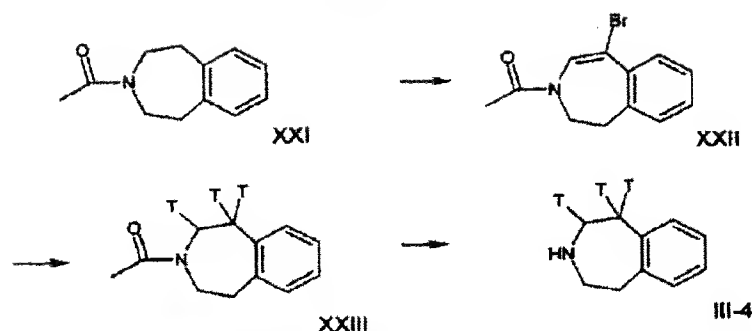
## 反応式 VII



【0081】

【化44】

## 反応式 VIII



【0082】ベンゼン部分に様々な置換パターンを有し、場合によってはアゼピン環中に更なるアルキル置換基を有するベンズアゼピンIII-1（例えば1, 1, 5, 5-テトラメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン [Ger. Offen., DE 19 218 61 691 120; CAS 72:31646]）は公知である [例えばJ. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83を参照]。あるいはまた、これらは、反応式VIに概説したようにして調製することもできる [同様な反応手順を記載するJ. Med. Chem. (1984) 27, 918-921と比較]。場合によっては置換されているフタル酸無水物XIVを、メタノール中、環流状態で、硫酸を使用して対応するジメチルエステル類に転換したのち、エーテル又はテトラヒドロフラン中、室温から60℃で、水素化アルミニウムリチウムによって還元し、このようにして形成したジオールXVIを、溶媒、例えばトルエン又はジクロロメタン中、塩基、例えばピリジンの存在下、室温から60℃で、塩化チオニルを使用して転換すると、ジクロリドXVIIが得られる。ジクロリドXVIIのジニトリルXVIIIへの更なる転換は、溶媒、例えばジメチルスルホキシド又はN, N-ジメチルホルムアミド中、室温から80℃で、シアン化ナトリウム又はカリウムを使用して実施することができる。そして、J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83に記載のようにして、濃縮水性アンモニアとエタノールとの混合物中、約100℃で、ラネーニッケルを使用して、ジニトリルXVIIIのベンズアゼピンIII-1への還元的環化を実施することができる。

【0083】アゼピン環のベンジル位置にヒドロキシ官能基及びケトン官能基をそれぞれ有するベンズアゼピンII-2及びIII-3は、チエノ〔2, 3-d〕アゼピン類に関して記載された手法 [J. Heterocyclic Chemistry 22, 1011 (1985)] に近い手法で調製することができる (反応式VII)。二次窒素官能基にトシルオキシ保護官能基を優先的に有する前駆体酸塩化物XIXは、不活性溶媒、例えば1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン又はニトロベンゼン中、ルイス酸触媒、例えば三塩化アルミニウム、四塩化スズ又は五塩化リンの存在下、-40℃～80℃で環化されると、保護されたケトンXXを生成

する。そして、ケトベンズアゼピンIII-3は、溶媒、例えば酢酸エチル中、室温で、スカベンジャー試薬、例えばフェノールの存在下、N-トシル官能基を臭化水素酸で開裂させることによって調製され、一方、ヒドロキシベンズアゼピンIII-2は、トルエン中、環流状態で、ナトリウムビス(メトキシエトキシ)アルミニウムヒドリドでの処理によって、ケトン官能基を還元すると同時にN-トシル保護官能基を除去することによって得ることができる。

【0084】合成式I～Vにしたがって標識化合物Iを調製するための前駆体として使用可能な1, 1, 2-トリトリチオ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンIII-4として標識されたアミンは、反応式VIIIで概説するようにして調製することができる。1-(5-ブロモ-1, 2-ジヒドロベンゾ

〔d〕アゼピン-3-イル)-エタノンXXIIは、四塩化炭素中、ラジカル開始剤、例えば過酸化ジベンゾイル又は1, 1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)の存在で、優先的には環流状態で、1-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-エタノンXXI [J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83] とN-ブモスクシンイミドとの反応によって調製することができる。溶媒、例えばメタノール、エタノール又はエーテル、例えばテトラヒドロフラン中、優先的には塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、パラジウム又は白金触媒を使用して1-(5-ブロモ-1, 2-ジヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-エタノンXXIIをトリチウムガスで水素化すると、1-(1, 1, 2-トリトリチオ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-エタノンXXIIIが得られ、これを、メタノール中、濃縮水性塩酸で1-(1, 1, 2-トリトリチオ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-エタノンIII-4に転換することができる。

【0085】薬学的に許容しうる塩は、塩に転換する化合物の性質を考慮しながら、そのもの公知の方法にしたがって容易に製造することができる。無機酸又は有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸又はクエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク

酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などが、式Iの塩基性化合物の薬学的に許容しうる塩の形成に適している。アルカリ金属又はアルカリ土類金属、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、塩基性アミン類又は塩基性アミノ酸を含有する化合物が、式Iの酸性化合物の薬学的に許容しうる塩の形成に適している。

【0086】式Iの化合物及び薬学的に許容しうるその塩は、すでに上述したように、代謝向性グルタミン酸受容体拮抗物質であり、急性及び／又は慢性神経学的障害、例えばてんかん、発作、慢性及び急性痛、精神病、精神分裂病、アルツハイマー病、認知障害、記憶欠乏及び精神病の治療又は予防に使用することができる。治療可能な他の症状は、バイパス手術もしくは移植、脳への血液供給不足、脊髄損傷、頭部損傷、妊娠によって生じる低酸素症、心停止及び低血糖によって生じる脳機能障害である。更なる治療可能な症状は、ハンチントン舞蹈病、ALS、AIDSによって生じる痴呆、眼損傷、網膜症、特発性パーキンソン症候群又は薬物によって生じるパーキンソン症候群並びにグルタメート欠乏機能に通じる症状、例えば筋痙縮、痙攣、偏頭痛、尿失禁、ニコチン中毒、精神病、アヘン中毒、不安、嘔吐、ジスキネジー及びうつ病である。

【0087】本発明の化合物は、I群mGluR拮抗物質である。

【0088】a) mGluR拮抗物質の性質の特性決定のための機能検定

Schlaegerらによって記載された手法(New Dev. New Appl. Anim. Cell Techn., Proc. ESACT Meet., 15<sup>th</sup> (1998), 105-112 and 117-120)を使用して、S. Nakanishi博士(京都)から得たcDNAコード化ラットmGluR1a受容体をHEK-EBNAセルに一過的にトランスフェクトした。mGluR1aをトランスフェクトされたHEK-EBNAセルをFluo-3AM(最終濃度0.5  $\mu$ M)とともに37℃で1時間インキュベートし、検定バッファ(ハンス塩及び20mM HEPESで補足したDMEMで4回洗浄したのち、このセルに対して[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>測定を実施した。[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>測定は、蛍光定量イメージングプレートリーダー(FLIPR, Molecular Device社、米カリフォルニア州La Jolla)を使用して実施した。グルタメート10  $\mu$ Mを作用薬として使用して拮抗物質の能力を評価した。

【0089】作用薬を適用する5分前に、増大する濃度の拮抗物質をセルに適用した。対話式非線形曲線当てはめソフトウェアOrigin(Microcal Software社、米マサチューセッツ州Northampton)を使用して、阻害(拮抗物質)曲線を4パラメータロジスティック式に当てはめて、IC<sub>50</sub>及びヒル係数を出した。

【0090】好ましい化合物は、0.001~1.00  $\mu$ MのIC<sub>50</sub>範囲(F-IC<sub>50</sub>)を有する。

10 【0091】b) mGluR1拮抗物質の性質の特性決定のための結合検定

トリチウム含有1-エチル-2-メチル-6-オキソ-4-(1,1,2-トリトリチオ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを使用する結合検定。HEK293セルをラットmGluR1a受容体で一過的にトランスフェクトした。セルを収集し、PBSで3回洗浄した。セルのペレットを-80℃で凍結した。ラットmGluR1a受容体をトランスフェクトされたHEK293セルから膜を調製し、HEPES NaOH 20mM, pH=7.4結合バッファに再懸濁させたのち、検定あたりタンパク質10  $\mu$ gで結合実験に使用した。1-エチル-2-メチル-6-オキソ-4-(1,1,2-トリトリチオ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(SA33.4Ci/mmol)を最終濃度3nMで使用した。様々な濃度の潜在的阻害剤を用いて室温で1時間インキュベートしたのち、PEI 0.1%中で1時間ブレインキュベートしたGF/Bガラスファイバフィルタに通してろ過し、低温の結合バッファ1mlで3回洗浄した。トップカウントβカウンタを使用して、ユニフィルタ96上に保持された放射能をカウントした。非特異的結合を考慮して補正したのち、データを正規化し、阻害曲線に当てはめた4パラメータロジスティック式を使用してIC<sub>50</sub>値を計算した。

【0092】好ましい化合物は、0.001~1.00  $\mu$ MのIC<sub>50</sub>範囲(B-IC<sub>50</sub>)を有する。

【0093】以下の表には、好ましい化合物の特異的活性データを示す。

40 【0094】

【表1】

実施例	F-I C <sub>90</sub> ( $\mu$ M)	B-I C <sub>90</sub> ( $\mu$ M)
220	0.038	0.002
30	0.009	0.003
190	0.20	0.007
154	0.21	0.01
78	0.026	0.011
249	0.023	0.011
25	0.005	0.015
11	0.008	0.018
214	0.12	0.020
132	0.014	0.080
174	0.97	0.088
17	0.088	0.33
126	0.10	0.72

【0095】式Iの化合物及び薬学的に許容しうるその塩は、薬物として、例えば薬学的製剤の形態で、使用することができる。薬学的製剤は、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル、溶液、乳濁液又は懸濁液の形態で経口投与することができる。

【0096】式Iの化合物及び薬学的に許容しうるその塩は、薬学的製剤の製造のための薬学的に不活性の無機又は有機キャリアとともに加工することができる。例えばラクトース、トウモロコシデンプンもしくはその誘導体、タルク、ステアリン酸もしくはその塩などが、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルのためのそのようなキャリアとして使用することができる。軟ゼラチンカプセルに適したキャリアは、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固形及び液状ポリオール類などである。しかし、活性物質の性質に依存して、普通、軟ゼラチンカプセルの場合にはキャリアは必要ない。溶液及びシロップの製造に適したキャリアは、例えば、水、ポリオール類、ショ糖、転化糖、グルコースなどである。式Iの化合物の水溶性塩の注射液溶液の場合には、補助薬、例えばアルコール類、ポリオール類、グリセロール、植物油などを使用することができるが、原則として不要である。座薬に適したキャリアは、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半固形又は液状のポリオール類などである。

【0097】加えて、薬学的製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、更に別の治療的に貴重な物質を含有することができる。

【0098】すでに述べたように、式Iの化合物又は薬学的に許容しうるその塩及び治療的に不活性な賦形剤を含有する薬物もまた、本発明の目的であり、そのような薬物を製造するための、式Iの化合物又は薬学的に許容しうるその塩1種以上と、所望により、他の治療的に貴

重な物質1種以上とを、治療的に不活性なキャリア1種以上とともに生薬剤形にすることを含む方法も同様である。

【0099】服用量は、広い範囲で変化することができ、当然、各特定の場合で個人の必要性に適合される。一般に、経口又は非経口投与に効果的な服用量は、1日0.01~20mg/kgであり、1日0.1~10mg/kgが、記載した全症状に好ましい。したがって、体重70kgの成人の場合の1日服用量は、0.7~1400mg、好ましくは7~700mgである。

【0100】最後に、先に述べたように、式Iの化合物及び薬学的に許容しうるその塩の、特に、前記種の急性及び／又は慢性神経学的障害を抑制又は予防するための薬物の製造のための用途もまた、本発明の目的である。

【0101】

【実施例】例1

2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール  
N, N-ジメチルホルムアミド40ml中2-メチル-4-メトキシ-5-ニトロ-6-クロロピリミジン [Helv. (1958), 41, 1806] 2.0g (9.8mmol)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド [J. Heterocycl. Chem. (1971), 8 (5), 779-83] 1.98g (10.8mmol) 及び炭酸カリウム4.08g (29.5mmol) の懸濁液を120°Cで2時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷まし、氷/水混合物150mlに注加し、ジクロロメタン200mlで3回抽出した。合わせた有機相を水100mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。酢酸エチル/メタノールから結晶化させて、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール1.95g

(6.5 mmol) (66.1%) を黄色の固体として得た。融点  $> 200^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 301$

【0102】例2

3-エチル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

N, N-ジメチルホルムアミド(室温)中、炭酸カリウムで、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オール及びヨードエタンから黄色の固体を得た。融点  $145 \sim 147^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 329$ 。例3を参照。

【0103】例3

3-(6-エトキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

N, N-ジメチルホルムアミド 10.0 ml 中 2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール(例1) 0.30 g (1.0 mmol)、ヨウ化エチル 0.24 g (1.5 mmol) 及び炭酸カリウム 0.28 g (2.0 mmol) の懸濁液を室温で 24 時間攪拌した。その後、反応混合物を水/水混合物 50 ml に注加し、ジクロロメタン 100 ml で 3 回抽出した。合わせた有機相を水 50 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの容量比 9:1 ~ 1:1 の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、3-エチル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン 0.245 g (0.745 mmol) (74.6%) を黄色の固体(融点  $145 \sim 147^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 329$ )として、また、3-(6-エトキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン 0.070 g (0.213 mmol) (21.3%) を黄色の油状物(MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 329$ )として得た。

【0104】例4

3-(6-メトキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

N, N-ジメチルホルムアミド 10.0 ml 中 2-メチル-4-メトキシ-5-ニトロ-6-クロロ-ピリミジン [Helv. (1958), 41, 1806] 0.204 g (1.0 mmol)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ

[d]アゼピンヒドロクロリド [J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83] 0.20 g (1.1 mmol) 及びトリエチルアミン 0.30 g (3.0 mmol) の溶液を

室温で 60 時間攪拌した。その後、反応混合物を水/水混合物 50 ml に注加し、ジクロロメタン 60 ml で 3 回抽出した。合わせた有機相を水 50 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。そして、得られた残渣をジクロロメタン/ヘキサンから結晶化させて、3-(6-メトキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン 0.28 g (0.9 mmol) (90%) を黄色の固体として得た。融点  $123 \sim 128^{\circ}\text{C}$

【0105】例5

2, 3-ジメチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オールをヨウ化メチルで処理して、2, 3-ジメチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の泡状物として得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 315$

【0106】例6

3-ブチル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

DMF(室温)中、炭酸カリウムで、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール及び1-ヨードブタンから黄色の固体を得た。融点  $158 \sim 161^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 357$ 。例7を参照。

【0107】例7

3-(6-ブトキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オールを1-ヨードブタンで処理して、3-ブチル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体(融点  $158 \sim 161^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 357$ )として、また、3-(6-ブトキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを黄色の油状物(MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 357$ )として得た。

## 【0108】例8

3-イソブチル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、80℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オールを1-ヨード-2-メチルプロパンで処理して、3-イソブチル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを淡褐色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 357$

## 【0109】例9

3-イソプロピル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オールを2-ヨードプロパンで処理して、3-イソプロピル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 343$

## 【0110】例10

3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、50℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オールを1-ブromo-2-フルオロエタンで処理して、3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 347$

## 【0111】例11

2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、80℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン

-4-オールを2, 2, 2-トリフルオロエチルヨードで処理して、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3H-ピリミジン-4-オンを淡褐色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 383$

## 【0112】例12

2-メチル-5-ニトロ-3-プロピル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、50℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オールを1-クロロプロパンで処理して、2-メチル-5-ニトロ-3-プロピル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体として得た。融点164~170℃; MS:  $[M+H]^+ = 343$

## 【0113】例13

2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルa) エタノール15ml中エチル2-シアノ-3, 3-ビス(メチルチオ)アクリレート2.13g (9.80mmol) 及び2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83] 1.80g (9.80mmol)、トリエチルアミン1.19g (11.8mmol) 及び炭酸カリウム0.5g (3.6mmol) の溶液を環流状態で8時間加熱した。その後、反応混合物を蒸発させ、残渣を、ジクロロメタンとエーテルとの容量比97:3の混合物を溶離剤として使用してシリカゲルでクロマトグラフィーに付した。このようにして、E及び/又はZ 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル2.0g (6.3mmol) (64%) を黄色がかった固体として得た。融点88~93℃; MS:  $[M]^+ = 316$

【0114】b) N, N-ジメチルホルムアミド1.0ml中E及び/又はZ 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ

[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル0.253g (0.80mmol)、硝酸グアニジン0.199g (1.60mmol) 及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン0.376g (2.40mmol) の溶液を100℃で2時間加熱した。その後、反応混合物を氷水10mlに注加し、1N塩化水素で酸性化し、形成した沈殿物をろ別し、水洗したのち、エ



ーテルで洗浄した。これにより、2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 0.180 g (0.64 mmol) (80%) を無色の固体として得た。融点 > 200 °C; MS: [M]<sup>+</sup> = 281

#### 【0115】例 14

2, 4-ジオキソ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル N, N-ジメチルホルムアミド 1.0 ml 中 Z 及び/又は E 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル [例 13 a)] 0.158 g (0.50 mmol)、S-メチルチオウレアスルフェート 0.142 g (0.50 mmol) 及び 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン 0.228 g (1.50 mmol) の溶液を 100 °C で 3 時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水 50 ml に注加し、ろ過し、ろ液を 1N 塩化水素で酸性化し、再びろ過した。合わせた残渣を、ジクロロメタンと酢酸エチルとの容量比 2:1 の混合物を溶離剤として使用してシリカゲルでクロマトグラフィーに付した。このようにして、Z 及び/又は E 2-シアノ-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3-ウレイド-アクリル酸エチルエステル 0.063 g (0.192 mmol) (38%) を無色の固体 (融点 183 ~ 186 °C; MS: [M]<sup>+</sup> = 328) として、また、2, 4-ジオキソ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 0.0087 g (0.031 mmol) (6.1%) を無色の固体 (融点 > 200 °C; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 283) として得た。

#### 【0116】例 15

6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルナトリウム 0.070 g (3.0 mmol) をエタノール 8.0 ml に溶解し、Z 及び/又は E 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル [例 13 a)] 0.316 g (1.0 mmol) 及び塩酸ホルムアミジン 0.164 g (2.0 mmol) を加え、反応混合物を環流状態で 4 時間加熱した。溶媒を蒸発させたのち、残渣を氷水 30 ml で処理し、続いて 1N 塩化水素で処理し、ジクロロメタンとメタノールとの容量比 9.5:5 の混合物 50 ml で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、再び蒸発させた。そして、形成した残渣を、ジクロロメタンとメタノールヘキサン

との容量比 9.8:2 の混合物を溶離剤として使用してシリカゲルでクロマトグラフィーに付した。このようにして、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 0.144 g (0.054 mmol) (54%) を無色の固体として得た。融点 > 200 °C; MS: [M]<sup>+</sup> = 266

#### 【0117】例 16

4-オキソ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル  
例 15 に記載した手順と同様にして、Z 及び/又は E 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル [例 13 a)] 及びチオウレアをエタノールに溶解し、ナトリウムエチラートの存在下、環流状態で加熱して、4-オキソ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 > 200 °C; MS: [M]<sup>+</sup> = 299

#### 【0118】例 17

2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル N, N-ジメチルホルムアミド 1.0 ml 中 Z 及び/又は E 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル [例 13 a)] 0.158 g (0.50 mmol)、塩酸アセトアミジン 0.0975 g (1.0 mmol) 及び 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン 0.235 g (1.5 mmol) の溶液を 100 °C で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水 30 ml に注加し、1N 塩化水素で酸性化した。形成した残渣をろ別したのち、ジクロロメタンとメタノールとの容量比 9.5:5 の混合物を溶離剤として使用してシリカゲルでクロマトグラフィーに付した。このようにして、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 0.096 g (0.34 mmol) (69%) を無色の固体として得た。融点 > 200 °C; MS: [M]<sup>+</sup> = 281

#### 【0119】例 18

2-シクロプロピル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル  
例 15 に記載した手順と同様にして、エタノール中、ナ

トリウムエチラートの存在下、環流状態で、Z及び／又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル〔例13a〕を塩酸シクロプロピルカルバミジンで処理して、2-シクロプロピル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点>200℃; MS: [M]<sup>+</sup>=307

#### 【0120】例19

2-[5-シアノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル]-アセトアミド

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び／又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル〔例13a〕を塩酸マロンアミジン及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エンで処理して、2-[5-シアノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル]-アセトアミドを淡黄色の固体として得た。融点>200℃; MS: [M]<sup>+</sup>=324

#### 【0121】例20

6-オキソ-2-フェニルスルファニルメチル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び／又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル〔例13a〕を2-(フェニルチオ)アセトアミジンヒドロクロリド及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エンで処理して、6-オキソ-2-フェニルスルファニルメチル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点189~194℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=389

#### 【0122】例21

2-ジメチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル  
例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び／又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テ

トラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル〔例13a〕を1, 1-ジメチル-2-ギアジン-スルフェート及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エンで処理して、2-ジメチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点>200℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=310

#### 10 【0123】例22

2-[2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドル-2-イル)-エチル]-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び／又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル〔例13a〕を3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドル-2-イル)-プロピオンアミジンヒドロクロリド〔PCT国際出願WO9503305A1 950202; CA123:256545〕及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エンで処理して、2-[2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドル-2-イル)-エチル]-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点>200℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=440

#### 【0124】例23

6-オキソ-2-プロピル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び／又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル〔例13a〕を塩酸ブチルアミジン及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エンで処理して、6-オキソ-2-プロピル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点191~193℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=309

#### 【0125】例24

2-(2-ヒドロキシーエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-

## カルボニトリル

例 17 に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中 100℃で、Z 及び／又は E 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル〔例 13 a〕を 3-ヒドロキシ-プロピオンアミジンヒドロクロリド (1:1) [Tetrahedron Lett. (1990), 31(14), 1969-72] 及び 1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデス-7-エンで処理して、2-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを淡黄色の固体として得た。融点 183. 5~188℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 311

## 【0126】例 25

2-エチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル  
例 15 に記載した手順と同様にして、Z 及び／又は E 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル〔例 13 a〕及び 1-エチルグアニジンスルフェートをエタノールに溶解し、ナトリウムエチラートの存在下、環流状態で加熱して、2-エチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS: [M]<sup>+</sup> = 310

## 【0127】例 26

1, 2-ジメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル  
例 3 に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 17) をヨウ化メチルで処理して、1, 2-ジメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルをピンク色の固体として得た。融点 155~158℃; MS: [M]<sup>+</sup> = 295

## 【0128】例 27

1-エチル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル  
2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テ

ラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、ヨードエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、炭酸カリウムから、無色の固体として得た。融点 154. 5~158℃。例 28 を参照。

## 【0129】例 28

4-エトキシ-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル  
例 3 に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 17) をヨードエタンで処理して、4-エトキシ-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体 (融点 106~109℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 309) として、また、1-エチル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体 (融点 154. 5~158℃) として得た。

## 【0130】例 29

2-アミノ-4-エトキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル  
2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、炭酸カリウム、ヨードエタン、N, N-ジメチルホルムアミドから、無色の非晶質固体を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 310。例 31 を参照。

## 【0131】例 30

2-アミノ-1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル  
2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、炭酸カリウム、ヨードエタン、N, N-ジメチルホルムアミドから、無色の固体を得た。融点 195~203℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 310。例 31 を参照。

## 【0132】例 31

1-エチル-2-エチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル  
例 3 に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホ

10

20

30

40

50

ルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-アミノ-6-  
 -オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベン  
 ゴ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピ  
 リミジン-5-カルボニトリル[例13b)]をヨード  
 エタンで処理して、2-アミノ-4-エトキシ-6-  
 (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピ  
 ン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無  
 色の非晶質固体(MS: [M+H]<sup>+</sup>=310)とし  
 て、2-アミノ-1-エチル-6-オキソ-4-(1,  
 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピン-3  
 -イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボ  
 ニトリルを無色の固体(融点195~203℃; MS:  
 [M+H]<sup>+</sup>=310)として、また、1-エチル-2  
 -エチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-  
 テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピン-3-イル)-  
 1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを  
 無色の非晶質固体(MS: [M+H]<sup>+</sup>=338)とし  
 て得た。

#### 【0133】例32

1-シクロプロピルメチル-2-メチル-6-オキソ-  
 4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼ  
 ピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-  
 5-カルボニトリル  
 2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テト  
 ラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6  
 -ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、プロモ  
 メチルシクロプロパン、炭酸カリウム、N, N-ジメチ  
 ルホルムアミドから、無色の固体として得た。融点15  
 7~161℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=335。例33を  
 参照。

#### 【0134】例33

4-シクロプロピルメトキシ-2-メチル-6-(1,  
 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピン-3  
 -イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル  
 例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホ  
 ルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-6  
 -オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベン  
 ゴ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピ  
 リミジン-5-カルボニトリル(例17)をプロモメチ  
 ルシクロプロパンで処理して、1-シクロプロピルメチ  
 ル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-  
 テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピン-3-イル)-  
 1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを  
 無色の固体(融点157~161℃; MS: [M+H]  
<sup>+</sup>=335)として、また、4-シクロプロピルメトキ  
 シ-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ  
 -ベンゴ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5  
 -カルボニトリルを無色の固体(融点119~122  
 °C; MS: [M+H]<sup>+</sup>=335)として得た。

#### 【0135】例34

1-アリル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2,  
 4, 5-テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピン-3-イ  
 ル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニト  
 リル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホ  
 ルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-6  
 -オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベン  
 ゴ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピ  
 リミジン-5-カルボニトリル(例17)を臭化アリル  
 で処理して、1-アリル-2-メチル-6-オキソ-4  
 -(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼ  
 ピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5  
 -カルボニトリルを無色の固体として得た。融点141  
 ~144℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=321

#### 【0136】例35

1-シアノメチル-2-メチル-6-オキソ-4-  
 (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピ  
 ン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-  
 カルボニトリル

2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テト  
 ラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6  
 -ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、プロモ  
 アセトニトリル、炭酸カリウム、N, N-ジメチルホ  
 ルムアミドから、無色の固体として得た。融点>200  
 °C; MS: [M+H]<sup>+</sup>=320。例36を参照。

#### 【0137】例36

4-シアノメトキシ-2-メチル-6-(1, 2, 4,  
 5-テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピン-3-イル)  
 -ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホ  
 ルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-6  
 -オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベン  
 ゴ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピ  
 リミジン-5-カルボニトリル(例17)をプロモアセ  
 トニトリルで処理して、1-シアノメチル-2-メチル  
 -6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ  
 -ベンゴ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ  
 -ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点  
 >200°C; MS: [M+H]<sup>+</sup>=320)として、ま  
 た、4-シアノメトキシ-2-メチル-6-(1, 2,  
 4, 5-テトラヒドロ-ベンゴ[d]アゼピン-3-イ  
 ル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質  
 固体(MS: [M+H]<sup>+</sup>=320)として得た。

#### 【0138】例37

1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-2-メチル-6  
 -オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベン  
 ゴ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピ  
 リミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホ  
 ルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-6

ーオキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例17)を1-クロロ-2-ジメチルアミノエタンヒドロクロリドで処理して、1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点134~139℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=352

#### 【0139】例38

1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、ヨードエタン、炭酸カリウム、N, N-ジメチルホルムアミドから、黄色がかった固体として得た。融点138~140℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=295。例39を参照。

#### 【0140】例39

4-エトキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例15)をヨードエタンで処理して、1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを黄色がかった固体(融点138~140℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=295)として、また、4-エトキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体(MS: [M+H]<sup>+</sup>=295)として得た。

#### 【0141】例40

1-イソプロピル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例15)を2-ヨードプロパンで処理して、1-イソプロピル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボ

ニトリルを無色の固体として得た。融点152~154℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=309

#### 【0142】例41

1-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例15)を2-プロモエタノールで処理して、1-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを淡ローズ色の固体として得た。融点167~171℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=311

#### 【0143】例42

〔5-シアノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル〕-酢酸メチルエステル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例15)をプロモ酢酸メチルで処理して、〔5-シアノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル〕-酢酸メチルエステルを淡黄色の固体として得た。融点156~160℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=339

#### 【0144】例43

1-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例15)をヨウ化メチルで処理して、1-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点197~203℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=281

#### 【0145】例44

2-アミノ-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

例 1 に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド/炭酸カリウム中 140℃で、2-アミノ-6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-オール [J. Chem. Soc. 1964, 4769-4774] を 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピンヒドロクロリド [J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83] で処理して、2-アミノ-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体として得た。融点 275℃ (分解)

#### 【0146】例 4 5

N-[5-ニトロ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イル]-アセトアミド

酢酸無水物 1.0 ml 及びピリジン 1.0 ml 中 2-アミノ-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン (例 4 4) 0.30 g (1.0 mmol) の溶液を 60℃で 24 時間攪拌した。反応混合物を氷水 25 ml に注加し、1 N 塩化水素溶液で酸性化した。形成した残渣をろ別し、水及びエーテルで洗浄した。このようにして、N-[5-ニトロ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イル]-アセトアミド 0.302 g (0.88 mmol) (88%) を黄色の固体として得た。融点 > 200℃; MS: [M]<sup>+</sup> = 344

#### 【0147】例 4 6

3-(6-メトキシ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン

a) N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml 中 4, 6-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジン 0.396 g (2.0 mmol) 及び 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピンヒドロクロリド [J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83] 0.367 g (2.0 mmol) の溶液を、0℃~5℃で、トリエチルアミン 0.70 ml (5.0 mmol) でゆっくりと処理し、反応混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。その後、氷/水混合物 50 ml に注加し、ジクロロメタン 100 ml で 3 回抽出した。合わせた有機相を水 50 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ジクロロメタンとメタノールとの容量比 99:1 の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、3-(6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン 0.54 g (1.78 mmol) (88.9%) を黄色の固体として得た。融点 165~17

1℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 305

【0148】b) 3-(6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン 0.305 g (1.0 mmol) をメタノール 15 ml に懸濁させ、ナトリウムメチラートのメタノール溶液 (30%) 0.93 ml (5 mmol) で処理した。その後、反応混合物を 60℃で 20 分間加熱し、室温で 4 時間攪拌したのち、ろ過した。得られた結晶をヘキサンで洗浄し、高真空中で乾燥させた。このようにして、3-(6-メトキシ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン 0.260 g (0.866 mmol) (86.6%) を黄色の固体として得た。融点 147~150℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 301

#### 【0149】例 4 7

5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール

a) 4-メトキシ-ベンジルアルコール 0.183 g (1.3 mmol) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム分散液 (鉱油中 55%) 0.048 g (1.1 mmol) を加え、続いて、テトラヒドロフラン 5 ml に溶解した 3-(6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン (例 4 6 a)) 0.305 g (1.0 mmol) を加えた。その後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、氷/水混合物 50 ml に注加し、酢酸エチル 50 ml で 3 回抽出した。合わせた有機相を水 50 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ジクロロメタンを溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、3-[6-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン 0.41 g (1.3 mmol) (100%) を黄色の固体として得た。融点 105~109℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 407

【0150】b) 3-[6-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン 0.10 g (0.25 mmol) をメタノール 5.0 ml に溶解し、1.5 M 塩化水素メタノール溶液 0.63 ml で処理し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。形成した結晶をろ別し、ヘキサンで洗浄し、高真空中で乾燥させて、5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール 0.069 g (0.241 mmol) (98%) を黄色の固体として得た。融点 > 200℃; MS: [M-H]<sup>-</sup> = 285

#### 【0151】例 4 8

5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミン

3-(6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン〔例46a〕0.305g (1.0mmol)をテトラヒドロフラン15mlに溶解し、25%アンモニア水溶液0.22mlで処理し、室温で60時間攪拌した。その後、反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、このようにして得た粗生成物を、ジクロロメタンとメタノールとの容量比98:2の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミン0.219g (0.768mmol) (76.8%)を黄色の固体として得た。融点>200℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=286

#### 【0152】例49

メチル-〔5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イル〕-アミン

例48と同様にして、テトラヒドロフラン中、室温で、3-(6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン〔例46a〕をメチルアミン溶液(H<sub>2</sub>O中40%)で処理して、メチル-〔5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イル〕-アミンを淡黄色の固体として得た。融点144~146℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=300

#### 【0153】例50

シクロプロピル-〔5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イル〕-アミン

例48と同様にして、テトラヒドロフラン中、室温で、3-(6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン〔例46a〕をシクロプロピルアミンで処理して、シクロプロピル-〔5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イル〕-アミンを淡黄色の固体として得た。融点135~138℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=326

#### 【0154】例51

〔5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルスルファニル〕-酢酸メチルエステル

例48と同様にして、メタノール中、環流状態で、3-(6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]ア

ゼピン〔例46a〕をメチルチオグリコレート及びトリエチルアミンで処理して、〔5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルスルファニル〕-酢酸メチルエステルを黄色の固体として得た。融点113~115℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=375

#### 【0155】例52

6-メチル-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ニコチノニトリル 2-クロロ-3-シアノ-6-メチルピリジン0.509g (3.3mmol)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド〔J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83〕0.551g (3.0mmol)及び炭酸カリウム0.92g (6.6mmol)をアセトニトリル3.0mlに溶解し、環流状態で16時間加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷まし、氷/水混合物30mlに注加し、ジクロロメタン50mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの容量比4:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、6-メチル-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ニコチノニトリル0.724g (2.75mmol) (91.6%)を無色の固体として得た。融点78.5~80.7℃; MS: [M]<sup>+</sup>=263

#### 【0156】例53

2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ベンゾニトリル 例52と同様にして、アセトニトリル中、環流状態で、トリフルオロメタンスルホン酸2-シアノフェニルエステル〔J. Org. Chem. (1992), 57(5), 1481-6〕及び2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド〔J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83〕を炭酸カリウムで処理して、2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ベンゾニトリルを黄色がかった固体として得た。融点68~74℃; MS: [M]<sup>+</sup>=248

#### 【0157】例54

3-(3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン 例52と同様にして、アセトニトリル中、環流状態で、2-クロロ-3-ニトロピリジン及び2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド〔J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83〕を炭酸カリウムで処理して、3-(3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを黄色の固体として得た。融点129~136℃

## 【0158】例55

2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ニコチノニトリル

例52と同様にして、アセトニトリル中、環流状態で、クロロニコチノニトリル及び2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]を炭酸カリウムで処理して、2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ニコチノニトリルを無色の固体として得た。融点110~112. 5℃; MS: [M]<sup>+</sup>=249

## 【0159】例56

3-(2-ニトロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

例52と同様にして、アセトニトリル中、環流状態で、トリフルオロメタンスルホン酸2-ニトロフェニルエステル[J. Org. Chem. (1992), 57(5), 1481-6]及び2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]を炭酸カリウムで処理して、3-(2-ニトロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンをオレンジ色の油状物として得た。MS: [M]<sup>+</sup>=269

## 【0160】例57

3-メチル-2, 4-ジオキソ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び/又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル[例13a]をO-メチルイソウレアヘミスルフェート及び1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エンで処理して、3-メチル-2, 4-ジオキソ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを淡黄色の固体として得た。融点>200℃; MS: [M]<sup>+</sup>=297

## 【0161】例58

3-(3, 5-ジニトロピリジン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、トリエチルアミンの存在下、室温で、2-クロロ-3, 5-ジニトロピリジン及び2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]を処理して、3-(3, 5-ジニトロピリジン

-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを淡黄色の固体として得た。融点137~140℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=315

## 【0162】例59

1-メトキシメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、クロロメチル-メチルエーテル、水素化ナトリウム、N, N-ジメチルホルムアミドから、無色の固体として得た。融点160~162. 5℃; MS: [M]<sup>+</sup>=310。例60を参照。

## 【0163】例60

4-メトキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例15) 0. 085 g (0. 320 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド 0. 8 mlに溶解し、水素化ナトリウム分散液(鉱油中55%) 0. 023 g (0. 5 mmol)で処理した。その後、クロロメチル-メチルエーテル 0. 041 g

(0. 5 mmol)を一度に加え、反応混合物を室温で16時間攪拌し、氷/水混合物30 mlに注加し、1 N塩化水素溶液で酸性化し、酢酸エチル30 mlで3回抽出した。合わせた有機相を水30 mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ジクロロメタンとエーテルとの容量比9:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、1-メトキシメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 0. 043 g (0. 138 mmol) (43%)を無色の固体(融点160~162. 5℃; MS: [M]<sup>+</sup>=310)として、また、4-メトキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル 0. 021 g (0. 076 mmol) (24%)を無色の固体(融点119~124. 5℃; MS: [M]<sup>+</sup>=280)として得た。

## 【0164】例61

6-オキソ-1-[3-(2-オキソアゼパン-1-イル)-プロピル]-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び/又はE 2-シアノ



3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル〔例13a〕を塩酸ホルムアミジン及び1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデス-7-エンで処理して、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例15)及び6-オキソ-1-[3-(2-オキソアゼパン-1-イル)-プロピル]-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点139~140℃; MS:  $[M+H]^+ = 420$

#### 【0165】例62

6-(7, 8-ジメトキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン

例1に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド/炭酸カリウム中120℃で、2-メチル-4-メトキシ-5-ニトロ-6-クロロ-ピリミジン〔Helv. (1958), 41, 1806〕を7, 8-ジメトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド〔Ann. Chim. (Paris)(1966), 1(5/6), 221-54〕で処理して、6-(7, 8-ジメトキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体として得た。融点268~270℃(分解); MS:  $[M+H]^+ = 361$

#### 【0166】例63

2-メチル-5-ニトロ-6-(5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-1, 3-ジオキサ-7-アザ-シクロヘプタ[f]インデン-7-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例1に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド/炭酸カリウム中120℃で、2-メチル-4-メトキシ-5-ニトロ-6-クロロ-ピリミジン〔Helv. (1958), 41, 1806〕を6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-1, 3-ジオキサ-7-アザ-シクロヘプタ[f]インデンヒドロクロリド〔J. Heterocycl. Chem. (1972), 9(3), 617-21〕で処理して、2-メチル-5-ニトロ-6-(5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-1, 3-ジオキサ-7-アザ-シクロヘプタ[f]インデン-7-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを淡黄色の固体として得た。融点258~262℃(分解); MS:  $[M+H]^+ = 345$

#### 【0167】例64

2-メチル-5-ニトロ-6-(7-ニトロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-

エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、6-ブロモ-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(酢酸中、室温で、2-メチル-4-メトキシ-5-ニトロ-6-クロロ-ピリミジン〔Helv. (1958), 41, 1806〕及び臭化水素酸(水中48%)から調製)を7-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン〔J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83〕で処理して、2-メチル-5-ニトロ-6-(7-ニトロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体として得た。融点237~238℃(分解); MS:  $[M+H]^+ = 346$  【0168】例65

3-(2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-スルホン酸アミド

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、6-ブロモ-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(酢酸中、室温で、2-メチル-4-メトキシ-5-ニトロ-6-クロロ-ピリミジン〔Helv. (1958), 41, 1806〕及び臭化水素酸(水中48%)から調製)を2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-スルホン酸アミド〔Ger. Offen. DE1921737〕で処理して、3-(2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-スルホン酸アミドを淡黄色の固体として得た。融点268~270℃(分解); MS:  $[M+H]^+ = 380$

#### 【0169】例66

6-(7-アミノ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、6-ブロモ-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(酢酸中、室温で、2-メチル-4-メトキシ-5-ニトロ-6-クロロ-ピリミジン〔Helv. (1958), 41, 1806〕及び臭化水素酸(水中48%)から調製)を2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イルアミン〔J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83〕で処理して、6-(7-アミノ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体として得た。融点218~220℃(分解); MS:  $[M+H]^+ = 316$

#### 【0170】例67

6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル  
 2-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例24) 0.160g (0.516mmol)、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン 0.084g (1.0mmol) 及びピリジニウム-(トルエン-4-スルホネート) 0.130g (0.516mmol) をジクロロメタン 5.0ml に溶解し、室温で18時間攪拌した。その後、反応混合物を氷/稀釈水性炭酸水素ナトリウム混合物 3.0ml に注加し、ジクロロメタン 2.0ml で3回抽出した。合わせた有機相を1N HCl 溶液で2回洗浄し、稀釈炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させた。このようにして、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル 0.176g (0.446mmol) (87%) を無色の固体として得た。融点 185~187℃

#### 【0171】例68

4-エトキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピリミジン-5-カルボニトリル  
 6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、ヨウ化エチル、炭酸カリウム、N, N-ジメチルホルムアミドから、無色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 423。例69を参照。

#### 【0172】例69

1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例67)をヨウ化エチルで処理して、1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イ

ルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体(MS: [M+H]<sup>+</sup> = 423)として、また、4-エトキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピリミジン-5-カルボニトリル無色の非晶質固体(MS: [M+H]<sup>+</sup> = 423)として得た。

#### 【0173】例70

1-エチル-2-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル  
 1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例69) 0.144g (0.341mmol) をメタノール 2.5ml に溶解し、1.5M HCl メタノール溶液 0.45ml で処理した。室温で30分間攪拌したのち、固体の粉化炭酸水素ナトリウム 250mg を加え、反応混合物を乾燥状態まで蒸発させた。このようにして得た粗生成物を、ジクロロメタンとメタノールとの容量比 95:5 の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、1-エチル-2-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル 0.115g (0.341mmol) を無色の固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 339; 融点 114~115℃

#### 【0174】例71

4-エトキシ-2-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル  
 例70に記載した手順と同様にして、4-エトキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピリミジン-5-カルボニトリル(例68)を1.5Nメタノール中HClで処理して、4-エトキシ-2-(2-ヒドロキシ-エチル)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 339; 融点 108~111℃

#### 【0175】例72

4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピリミジン-5-カルボニトリル

6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、2-ブプロモエタノール、炭酸カリウム、N, N-ジメチルホルムアミドから、無色の泡状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 439$ 。例73を参照。

#### 【0176】例73

1-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例67)を2-ブプロモエタノールで処理して、4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の泡状物(MS:  $[M+H]^+ = 439$ )として、また、1-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを黄色の泡状物(MS:  $[M+H]^+ = 439$ )として得た。

#### 【0177】例74

1, 2-ビス-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例70に記載した手順と同様にして、1-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例73)をメタノール中HC1で処理して、1, 2-ビス-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 355$ ; 融点164℃

#### 【0178】例75

4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ

ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例70に記載した手順と同様にして、4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピリミジン-5-カルボニトリル(例72)をメタノール中HC1で処理して、4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 355$ ; 融点118~120℃

#### 【0179】例76

4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル  
例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、4-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(アセトニトリル中、環流状態で、4-ヒドロキシ-5-ピリミジン-カルボニトリル及びオキシ塩化リン、五塩化リン及びN-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンから調製)を2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]で処理して、4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルをオフホワイト色の固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 251$ ; 融点148~150℃

#### 【0180】例77

6-(7-クロロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、6-ブプロモ-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(酢酸中、室温で、2-メチル-4-メトキシ-5-ニトロ-6-クロロピリミジン[Helv. (1958), 41, 1806]及び臭化水素酸(水中48%)から調製)を7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]で処理して、6-(7-クロロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体として得た。融点218℃(分解); MS:  $[M+H]^+ = 335$

#### 【0181】例78

2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1-

(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル  
2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、2, 2, 2-トリフルオロエチルヨージド、炭酸カリウム、N, N-ジメチルホルムアミドから、黄色がかった固体として得た。融点186~188℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=363。例79を参照。

#### 【0182】例79

2-メチル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、80℃で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例17)を2, 2, 2-トリフルオロエチルヨージドで処理して、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを黄色がかった固体(融点186~188℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=363)として、また、2-メチル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点108~110℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=363)として得た。

#### 【0183】例80

2-(2-メチルスルファニルエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び/又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル(例13a)を3-ヒドロキシ-プロピオンアミジンヒドロクロリド(1:1) [Tetrahedron Lett. (1990), 31(14), 1969-72] 及び1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エンで処理して、2-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例24)の他に、2-(2-メチルスルファニルエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼ

ピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点215~218℃(分解); MS: [M]<sup>+</sup>=341

#### 【0184】例81

1-エチル-2-(2-メチルスルファニルエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

2-(2-メチルスルファニルエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、ヨウ化エチル、炭酸カリウム、N, N-ジメチルホルムアミドから、無色の固体として得た。融点154~159℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=369。例82を参照。

#### 【0185】例82

4-エトキシ-2-(2-メチルスルファニルエチル)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-(2-メチルスルファニルエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例80)をヨウ化エチルで処理して、1-エチル-2-(2-メチルスルファニルエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点154~159℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=369)として、また、4-エトキシ-2-(2-メチルスルファニルエチル)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点102~104℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=369)として得た。

#### 【0186】例83

1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-メチルスルファニルエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

2-(2-メチルスルファニルエチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、炭酸カリウム、N, N-ジメチルホルムアミド、プロモエタノールから、黄色がかった非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=385。例84を参照。

#### 【0187】例84

10

20

30

40

50

4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-(2-メチルスルファニル-エチル)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-(2-メチルスルファニル-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例80)を2-プロモ-エタノールで処理して、1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-(2-メチルスルファニル-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを黄色がかった非晶質固体(MS: [M+H]<sup>+</sup>=385)として、また、4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-(2-メチルスルファニル-エチル)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを黄色がかった固体(融点93~99℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=385)として得た。

#### 【0188】例85

3-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムで、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール及び2-プロモエタノールから、黄色の固体として得た。融点151~155℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=345。例86を参照。

#### 【0189】

##### 例86

2-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-エタノール

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール(例1)を2-プロモエタノールで処理して、3-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体(融点151~155℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=345)として、また、2-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-エタノールを淡黄色の固体(融点113℃(分

解); MS: [M+H]<sup>+</sup>=345)として得た。

#### 【0190】例87

3-(5-メチル-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、2-クロロ-5-メチル-3-ニトロ-ピリジン[J. Organomet. Chem. (1996), 517(1-2), 25-36]を2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]で処理して、3-(5-メチル-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを黄色の固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=284; 融点87~88℃

#### 【0191】例88

2-(2-メチルスルファニル-エチル)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-(2-メチルスルファニル-エチル)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例80)を2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートで処理して、2-(2-メチルスルファニル-エチル)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点97~100℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=423

#### 【0192】例89

2-メチルスルファニル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

a) E及び/又はZ 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル[例13a] 0.475g (1.50mmol)をジクロロメタン8.0mlに溶解し、m-クロロ過安息香酸0.712g (3.30mmol)で処理した。室温で18時間放置したのち、反応混合物を氷/稀水性炭酸ナトリウム混合物30mlに注加し、ジクロロメタン20mlで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させた。このようにして得た粗生成物を、酢酸エチルとヘキサンとの容量比1:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラ

フィーによって精製して、エーテルから結晶化させたのち、E及び／又はZ 2-シアノ-3-メタンスルホニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル0.115 g (0.330 mmol) (22%)を黄色がかった固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 349$ ; 融点 80°C

【0193】b) E及び／又はZ 2-シアノ-3-メタンスルホニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチル 10 エステル0.100 g (0.287 mmol)、S-メチルイソチオウレアスルフェート0.082 g (0.287 mmol)及びトリエチルアミン0.107 mg (1.03 mmol)をエタノール2.0 mlに溶解し、環流下に6時間加熱した。室温まで冷ましたのち、反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、1N HCl溶液に注加し、ジクロロメタン20 mlで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させた。このようにして得た粗生成物を、ジクロロメタンとメタノールとの容量比95:5の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、酢酸エチルから結晶化させたのち、2-メチルスルファニル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル0.012 g (0.039 mmol) (14%)を無色の固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 313$ ; 融点 > 250°C

#### 【0194】例90

6-(7-メトキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン 30

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、6-プロモ-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(酢酸中、室温で、2-メチル-4-メトキシ-5-ニトロ-6-クロロピリミジン[Helv. (1958), 41, 1806]及び臭化水素酸(水中48%)から調製)を7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]で 40 処理して、6-(7-メトキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体として得た。融点 243°C (分解); MS:  $[M+H]^+ = 331$

#### 【0195】例91

ジメチル-2-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-アミン 50

2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オールから、1-クロロ-2-ジメチルアミノ-エタンヒドロクロリド、炭酸カリウム、N, N-ジメチルホルムアミドで、黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 372$ 。例92を参照。

#### 【0196】例92

3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、50°Cで、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール(例1)を1-クロロ-2-ジメチルアミノ-エタンヒドロクロリドで処理して、ジメチル-2-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-アミンを黄色の油状物(MS:  $[M+H]^+ = 372$ )として、また、3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の非晶質固体(MS:  $[M+H]^+ = 372$ )として得た。

#### 【0197】例93

3-[2-メチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オールから、4-(2-クロロエチル)-モルホリンヒドロクロリド、炭酸カリウム、N, N-ジメチルホルムアミドで、黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 414$ 。例94を参照。

#### 【0198】例94

2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、50°Cで、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール(例1)を4-(2-クロロエチル)-モルホリンヒドロクロリドで処理して、3-[2-メチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テ

トラヒドロ-1 H-ベンゾ [d] アゼピンを黄色の油状物 (MS:  $[M+H]^+ = 414$ ) として、また、2-メチル-3-(2-ホルホルン-4-イル-エチル)-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-3 H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体 (融点  $143 \sim 145^\circ\text{C}$ ; MS:  $[M+H]^+ = 414$ ) として得た。

#### 【0199】例95

4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル (例67) を2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートで処理して、4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 477$

#### 【0200】例96

2-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例70に記載した手順と同様にして、4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-2-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル (例95) を1.5 Nメタノール中 HCl で処理して、2-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 393$ ; 融点  $114 \sim 116^\circ\text{C}$

#### 【0201】例97

2-ヒドロキシメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中  $110^\circ\text{C}$  で、Z 及び/又は E 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テ

トラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル [例13a]) を塩酸グリコールアミジン [J. Amer. Chem. Soc. 68, 2393-2395 (1946)] 及び1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エンで処理して、2-ヒドロキシメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点  $196 \sim 198^\circ\text{C}$ ; MS:  $[M]^+ = 296$

#### 【0202】例98

2, 3-ジエチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-3 H-ピリミジン-4-オン  
3-エチル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-3 H-ピリミジン-4-オン及びヨウ化メチルから、テトラヒドロフラン中リチウム-ビス-(トリメチルシリル) アミドで、黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 343$ 。例99を参照。

#### 【0203】例99

3-エチル-2-イソプロピル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-3 H-ピリミジン-4-オン  
3-エチル-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-3 H-ピリミジン-4-オン (例2) 0.328 g (1.0 mmol) をテトラヒドロフラン 10.0 ml に溶解し、溶液をアルゴン雰囲気下で  $-70^\circ\text{C}$  に冷却し、テトラヒドロフラン中リチウム-ビス-(トリメチルシリル) アミドの 1.0 M 溶液 1.2 ml で処理し、 $-70^\circ\text{C}$  で 120 分間攪拌し、ヨウ化メチル 0.095 ml (1.5 mmol) で処理した。その後、反応混合物を室温にし、攪拌を夜通し継続したのち、氷/水混合物 50 ml に注加し、酢酸エチル 100 ml で3回抽出した。合わせた有機相を水 50 ml で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの容量比 9:1 ~ 1:1 の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、2, 3-ジエチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-3 H-ピリミジン-4-オン 0.055 g (0.161 mmol) (16.1%) を黄色の油状物 (MS:  $[M+H]^+ = 343$ ) として、また、3-エチル-2-イソプロピル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-3 H-ピリミジン-4-オン 0.012 g (0.034 mmol) (3.4%) を黄色の油状物 (MS:  $[M+H]^+ = 357$ ) として得た。

#### 【0204】例100

3-(4-ブチル-5-メチル-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

3-(5-メチル-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(例87) 0.283g (1.0mmol)をテトラヒドロフラン10.0mlに溶解し、溶液をアルゴン雰囲気下で-70℃に冷却し、n-ヘキサン中n-ブチルリチウムの1.6M溶液0.94mlで処理し、-70℃で120分間攪拌したのち、室温にし、攪拌を夜通し継続した。続いて、氷/水混合物50mlに注加し、酢酸エチル100mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの容量比98:2~9:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、3-(4-ブチル-5-メチル-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン0.071g (0.21mmol) (21%)を黄色の油状物として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=340

#### 【0205】例101

6-(6-メトキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、6-プロモ-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(例66を参照)を6-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン[J. Med. Chem. (1984), 27(7), 918-21]で処理して、6-(6-メトキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の固体として得た。融点>200℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=331

#### 【0206】例102

2-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチルアミン

a) 2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール(例1) 0.300g (1.00mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-アミノエタノール0.194g (1.20mmol)及びトリフェニルホスフィン0.371g (1.40mmol)をテトラヒドロフラン15.0mlに溶解し、溶液を0℃に冷却し、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート0.306g

(1.30mmol)で処理した。その後、反応混合物を室

温にし、攪拌を22時間継続した。続いて、氷/水混合物50mlに注加し、酢酸エチル100mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの容量比95:5~4:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、純度の低い{2-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-カルバミド酸tert-ブチルエステルを黄色の固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=444【0207】b) a)で調製した純度の低い{2-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-カルバミド酸tert-ブチルエステルをメタノール10.0mlに溶解し、1.56M塩化水素メタノール溶液5.96mlで処理し、反応混合物を室温で72時間攪拌した。続いて、氷/水混合物50mlに注加し、炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、ジクロロメタン100mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの容量比9:1~0:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、2-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチルアミン0.058g (0.169mmol) (16.9%)を淡黄色の油状物として2工程で得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=344

#### 【0208】例103

4-(プロモ-ジフルオロ-メトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例60に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例15)をジプロモ-ジフルオロ-メタンで処理して、4-(プロモ-ジフルオロ-メトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点95~100℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=396

#### 【0209】例104

6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-1, 6-ジヒドロ



ーピリミジン-5-カルボニトリル

例67に記載した手順と同様にして、ジクロロメタン中、室温で、2-ヒドロキシメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例97)を3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン及びピリジニウム-(トルエン-4-スルホネート)で処理して、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点179, 5~183; MS: [M+H]<sup>+</sup>=381

#### 【0210】例105

4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル  
N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例104)及び2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートから、黄色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=463。例106を参照。

#### 【0211】例106

6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例104)を2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートで処理して、4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体(MS: [M+H]<sup>+</sup>=463)として、また、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体(MS: [M+H]<sup>+</sup>=463)として得

た。

#### 【0212】例107

2-ヒドロキシメチル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例70に記載した手順と同様にして、メタノール中、室温で、4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例105)を塩化水素で処理して、2-ヒドロキシメチル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点106~110℃; MS: [M]<sup>+</sup>=378

#### 【0213】例108

2-ヒドロキシメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル  
例70に記載した手順と同様にして、メタノール中、室温で、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例106)を塩化水素で処理して、2-ヒドロキシメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点181~185℃; MS: [M]<sup>+</sup>=378

#### 【0214】例109

1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル  
N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例13)から、臭化アリルで、無色の固体として得た。融点>200℃; MS: [M]<sup>+</sup>=321。例111を参照。

#### 【0215】例110

1-アリル-2-アリルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-

## カルボニトリル

N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例13)から、臭化アリルで、無色の固体として得た。融点181~182. 5℃; MS: [M]<sup>+</sup>=361。例111を参照。

## 【0216】例111

4-アリルオキシ-2-アミノ-6-(1, 2, 4, 5-10  
テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例13)を臭化アリルで処理して、1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点>200℃; MS: [M]<sup>+</sup>=321)として、また、1-アリル-2-アリルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点181~182. 5℃; MS: [M]<sup>+</sup>=361)として、また、4-アリルオキシ-2-アミノ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体(MS: [M+H]<sup>+</sup>=322)として得た。

## 【0217】例112

1-アリル-2-エチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例109)をヨウ化エチルで処理して、1-アリル-2-エチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点172~177℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=350

## 【0218】例113

1-アリル-2-(アリル-エチル-アミノ)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ

[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、1-アリル-2-アリルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例110)を臭化エチルで処理して、1-アリル-2-(アリル-エチル-アミノ)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点138. 5~140. 5℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=390

## 【0219】例114

1-シクロプロピル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び/又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル(例13a)をN-1-シクロプロピルアセトアミジンヒドロクロリド(エタノール中、環流状態で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド及びシクロプロピルアミンから。粗反応生成物として使用)及び1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エンで処理して、1-シクロプロピル-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを淡黄色の固体として得た。融点177~179℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=321

## 【0220】例115

5-エチル-6-メチル-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ニコチノニトリル

例1に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、120℃で、2-クロロ-5-エチル-6-メチル-ニコチノニトリル[J. Med. Chem. (1992), 35(21), 3784-91]を2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]で処理して、5-エチル-6-メチル-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ニコチノニトリルを淡黄色の油状物として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=292

## 【0221】例116

5-オキソ-7-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 2, 3, 5-テ

トラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び/又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-アクリル酸エチルエステル〔例13a〕を2-イミノイミダゾリジンヒドロプロミド及び1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデス-7-エンで処理して、5-オキソ-7-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-1, 2, 3, 5-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点>200℃; MS:  $[M+H]^+ = 308$

【0222】例117

5-オキソ-7-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-1, 5-ジヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び/又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-アクリル酸エチルエステル〔例13a〕を2-アミノイミダゾールスルフェート及び1, 8-ジアザビシクロ

〔5. 4. 0〕ウンデス-7-エンで処理して、5-オキソ-7-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-1, 5-ジヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-カルボニトリルを褐色がかった固体として得た。融点>200℃; MS:  $[M+H]^+ = 306$

【0223】例118

1-メチル-5-オキソ-7-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-1, 2, 3, 5-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、5-オキソ-7-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-1, 2, 3, 5-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点174~177℃; MS:  $[M+H]^+ = 322$

【0224】例119  
3-〔2-メチル-5-ニトロ-6-〔2, 2, 2-トリフルオロエトキシ〕-ピリミジン-4-イル〕-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、80℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-ピリミジン-4-オール(例1)を2, 2, 2-トリフルオロエチルヨージドで処理して、3-メチル-5-ニトロ-6-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-3-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-3H-ピリミジン-4-オン(例11)の他に、3-〔2-メチル-5-ニトロ-6-〔2, 2, 2-トリフルオロエトキシ〕-ピリミジン-4-イル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンを淡黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 383$

【0225】例120  
1-アリル-6-オキソ-4-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-2-〔2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ〕-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例109)を2, 2, 2-トリフルオロエチル-トリフルオロメタンスルホネートで処理して、1-アリル-6-オキソ-4-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-2-〔2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ〕-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点186~191℃; MS:  $[M+H]^+ = 404$

【0226】例121

6-オキソ-4-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-1-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-2-〔2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ〕-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル  
N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、2-アミノ-6-オキソ-4-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例13)から、2, 2, 2-トリフルオロエチル-トリフルオロメタンスルホネートで、無色の固体として得た。融点>200℃; MS:  $[M]^+ = 446$ 。例122を参照。

【0227】例122

2-アミノ-4-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

【0228】例123

2-アミノ-4-〔1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル〕-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

ンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例13)を2, 2, 2-トリフルオロエチル-トリフルオロメタンスルホネートで処理して、2-アミノ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点145.3~146.9℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=364)として、また、6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチルアミノ)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点>200℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=446)として得た。

#### 【0228】例123

6-(7-フルオロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、6-ブロモ-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(例66を参照)を7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンで処理して、6-(7-フルオロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オンを淡黄色の固体として得た。融点>200℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=319

#### 【0229】7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンの調製

上で使用した7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンは、以下の反応手順によって調製した。i) メタノール中、パラジウム担持炭の存在下、1-(7-ニトロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-エタノン[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]を水素で接触還元して、1-(7-アミノ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-エタノンを得る。ii) ジクロロメタン中、1-(7-アミノ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-エタノンをニトロソニウムテトラフルオロボレートで処理し、それによって形成したジアゾニウムテトラフルオロボレートを沸騰中の1, 2-

ジクロロベンゼン中180℃で分解して、1-(7-フルオロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-エタノンを得る。iii) メタノール中、環流状態で、塩化水素(水中37%)によってアセチル官能基を除去することにより、1-(7-フルオロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-エタノンを7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンに転換する。

#### 【0230】例124

1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルアセトニトリル中、炭酸カリウムの存在下、環流状態で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例17)から、2-プロモエタノールで、無色の固体として得た。融点164~167.5℃; MS: [M]<sup>+</sup>=325。例125を参照。

#### 【0231】例125

4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル例3に記載した手順と同様にして、アセトニトリル中、炭酸カリウムの存在下、環流状態で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例17)を2-プロモエタノールで処理して、4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを黄色の固体(融点86.7~92.3℃; MS: [M]<sup>+</sup>=325)として、また、1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点164~167.5℃; [M]<sup>+</sup>=325)として得た。

#### 【0232】例126

4-オキソ-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-4, 6, 7, 8-テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピリミジン-3-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び/又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル[例13a)]を2-イミノピロ

リジンヒドロクロリド [J. Med. Chem. (1996), 39, 669-672] 及び 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エンで処理して、4-オキソ-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピロロ [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 184. 5~190. 5℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 307

#### 【0233】例127

4-オキソ-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -4, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-ピリミド [1, 2-a] アゼピン-3-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び/又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -アクリル酸エチルエステル [例13a] を2-イミノホモピペリジンヒドロヨージド [J. Med. Chem. (1996), 39, 669-672] 及び 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エンで処理して、4-オキソ-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -4, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-ピリミド [1, 2-a] アゼピン-3-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 335

#### 【0234】例128

4-オキソ-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び/又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -アクリル酸エチルエステル [例13a] を2-イミノピペリジンヒドロクロリド [J. Med. Chem. (1996), 39, 669-672] 及び 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エンで処理して、4-オキソ-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボニトリルを黄色の固体として得た。融点 136. 5~139. 5℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 321

#### 【0235】例129

5-エチル-6-ヒドロキシメチル-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -ニコチノニトリル

ジクロロメタン中、環流状態で、5-エチル-6-メチル-1-オキシ-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ

-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -ニコチノニトリルから、トリフルオロ酢酸無水物で、淡褐色の油状物として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 308。例130を参照。

#### 【0236】例130

トリフルオロ酢酸5-シアノ-3-エチル-6- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -ピリジン-2-イルメチルエステルジクロロメタン3. 0ml中5-エチル-6-メチル-1-オキシ-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -ニコチノニトリル0. 30g (0. 98mmol) 及びトリフルオロ酢酸無水物3. 0g (14. 2mmol) の溶液を環流状態で20時間加熱した。その後、反応混合物を蒸発させ、残渣を、ジクロロメタンとメタノールとの容量比99: 1の混合物を溶離剤として使用してシリカゲルでクロマトグラフィーに付した。このようにして、トリフルオロ酢酸5-シアノ-3-エチル-6- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -ピリジン-2-イルメチルエステル0. 32g (0. 80mmol) (82%) を黄色の油状物 (MS: [M+H]<sup>+</sup> = 404) として、また、5-エチル-6-ヒドロキシメチル-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -ニコチノニトリル0. 053g (0. 17mmol) (18%) を淡褐色の油状物 (M+H)<sup>+</sup> = 308) として得た。

#### 【0237】5-エチル-6-メチル-1-オキシ-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -ニコチノニトリルの調製

上で使用した5-エチル-6-メチル-1-オキシ-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -ニコチノニトリルは、以下の反応手順によって調製した。i) トリフルオロ酢酸中、環流状態で、2-クロロ-5-エチル-6-メチル-ニコチノニトリル [J. Med. Chem. (1992), 35(21), 3784-91] を過酸化水素で処理して、2-クロロ-5-エチル-6-メチル-1-オキシ-ニコチノニトリルを得る。ii) 例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、2-クロロ-5-エチル-6-メチル-1-オキシ-ニコチノニトリルを2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピンヒドロクロリド [J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83] で処理して、5-エチル-6-メチル-1-オキシ-2- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -ニコチノニトリルを黄色の固体として得る。融点 162~166℃; MS: [M]<sup>+</sup> = 307

#### 【0238】例131

3- (6-エトキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミ

ジン-4-イル)-7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン  
N, N-ジメチルホルムアミド中、室温で、6-(7-フルオロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(例123)から、ヨードエタン及び炭酸カリウムで、淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 347$ 。例132を参照。

#### 【0239】例132

3-エチル-6-(7-フルオロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、6-(7-フルオロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(例123)をヨードエタンで処理して、3-エチル-6-(7-フルオロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の油状物(MS:  $[M+H]^+ = 347$ )として、また、3-(6-エトキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ

[d]アゼピンを淡黄色の非晶質固体( $[M+H]^+ = 347$ )として得た。

#### 【0240】例133

1-アリル-6-オキソ-2-(2-フェノキシエチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

N, N-ジメチルホルムアミド1.0ml中1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例109)0.100g(0.311mmol)、2-フェノキシエチルプロミド0.0738g(0.367mmol)及び炭酸カリウム0.0887g(0.662mmol)の懸濁液を室温で48時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水30mlに注加し、1N塩化水素で酸性化し、酢酸エチル50mlで3回抽出した。合わせた酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させた。残渣を、ジクロロメタンと酢酸エチルとの容量比1:1の混合物を溶離剤として使用してシリカゲルでクロマトグラフィーに付したのち、エーテルから結晶化させた。このようにして、1-アリル-6-オキソ-2-(2-フェノキシエチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル0.06

3g(0.143mmol)(46%)を無色の固体として得た。融点157~160℃; MS:  $[M+H]^+ = 442$

#### 【0241】例134

6-オキソ-2-(2-フェノキシエチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

ホウ水素化リチウム0.0065g(0.283mmol)を、テトラヒドロフラン2.0ml中1-アリル-6-オキソ-2-(2-フェノキシエチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例133)0.050g(0.113mmol)、酢酸パラジウム(II)0.0005g(0.0023mmol)及びトリフェニルホスフィン0.0012g(0.0045mmol)の懸濁液に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後、これを数滴のアセトンで処理し、氷水30mlに注加し、酢酸エチル50mlで3回抽出した。合わせた酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させた。そして、形成した残渣を、ジクロロメタンとメタノールとの容量比95:5の混合物を溶離剤として使用してシリカゲルでクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/エーテルから結晶化させた。このようにして、6-オキソ-2-(2-フェノキシエチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル0.028g(0.070mmol)(62%)をベージュ色の固体として得た。融点>200℃; MS:  $[M+H]^+ = 402$

#### 【0242】例135

4-アリルオキシ-2-ジアリルアミノ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル[例13b)]を3-ブロモ-1-プロペンで処理して、4-アリルオキシ-2-ジアリルアミノ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点125.9~130.0℃; MS:  $[M+H]^+ = 402$

#### 【0243】例136

(S)-1-(2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イルメチル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

10

20

30

40

50

N, N-ジメチルホルムアミド中、室温で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例17)から、

(R)-(-)-2, 2-ジメチル-4-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキサラン-p-トルエン-スルホネート及び炭酸カリウムで、無色の固体として得た。融点166. 2~168. 3℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=395。例137を参照。

#### 【0244】例137

(R)-4-(2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例17)を(R)-(-)-2, 2-ジメチル-4-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジオキサラン-p-トルエン-スルホネートで処理して、(R)-4-(2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点109. 8~111. 5℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=395)として、また、(S)-1-(2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメチル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点166. 2~168. 3℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=395)として得た。

#### 【0245】例138

N-[1-アリル-5-シアノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イル]-ホルムアミド

N, N-ジメチルホルムアミド中130℃で、1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例109)及び炭酸カリウムから、黄色の非晶質固体として得た。MS: [M]<sup>+</sup>=349。例139を参照。

#### 【0246】例139

2-アミノ-6-オキソ-1-[Z]-プロペニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例109)を、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、130℃で加熱して、N-[1-アリル-5-シアノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イル]-ホルムアミドを黄色の非晶質固体(MS: [M]<sup>+</sup>=349)として、また、2-アミノ-6-オキソ-1-[Z]-プロペニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点>200℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=322)として得た。

#### 【0247】例140

1-アリル-6-オキソ-2-(3-フェノキシプロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例133に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例109)を3-フェノキシプロピルプロミドで処理して、1-アリル-6-オキソ-2-(3-フェノキシプロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点157~159℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=456

#### 【0248】例141

6-オキソ-2-(3-フェノキシプロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例134に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、1-アリル-6-オキソ-2-(3-フェノキシプロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例140)をホウ水素化リチウム、酢酸パラジウム(II)及びトリフェニルホスフィンで処理して、6-オキソ-2-(3-フェノキシプロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点175~180℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=416

#### 【0249】例142

4-アリルオキシ-2-(3-フェノキシプロピルアミノ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例133に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、130℃で、4-アリルオキシ-2-アミノ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例111)を3-フェノキシプロピルプロミドで処理して、4-アリルオキシ-2-(3-フェノキシプロピルアミノ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 456$

#### 【0250】例143

4-アリルオキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(2, 2-トリフルオロエチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例133に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、4-アリルオキシ-2-アミノ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例111)を2, 2, 2-トリフルオロエチル-トリフルオロメタンスルホネートで処理して、4-アリルオキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 404$

#### 【0251】例144

(S)-1-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例70に記載した手順と同様にして、メタノール中、室温で、(S)-1-(2, 2-ジメチル-〔1, 3〕ジオキサラン-4-イルメチル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例136)を1. 5N塩化水素で処理して、(S)-1-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 355$

#### 【0252】例145

(R)-4-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-

2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例70に記載した手順と同様にして、メタノール中、室温で、(R)-4-(2, 2-ジメチル-〔1, 3〕ジオキサラン-4-イルメトキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例137)を1. 5N塩化水素で処理して、(R)-4-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 355$

#### 【0253】例146

1-アリル-2-(シアノメチルアミノ)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例109)をプロモアセトニトリルで処理して、1-アリル-2-(シアノメチルアミノ)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点198~203℃; MS:  $[M+H]^+ = 361$

#### 【0254】例147

4-アミノ-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

a) 例13a)に記載した手順と同様にして、ジメチルスルホキシド中、炭酸カリウムの存在下、80℃で、〔ビス(メチルチオ)メチレン〕プロパンジニトリルを2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]で処理して、2-〔メチルスルファニル(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-メチレン〕マロノニトリルを黄色がかった固体として得た。融点129~132. 5℃; MS:  $[M+H]^+ = 270$

【0255】b) 例13b)に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中100℃で、2-〔メチルスルファニル(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-メチレン〕マロノニトリルを塩酸アセトアミジン及び1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデス-7-エンで処理し



て、4-アミノ-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを淡黄色の固体として得た。融点 $>200^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[M+H]^+ = 280$

【0256】例148

2-メチル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例133に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、 $60^{\circ}\text{C}$ で、4-アミノ-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例147)を2, 2, 2-トリフルオロエチル-トリフルオロメタンスルホネートで処理して、2-メチル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 362$

【0257】例149

4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例46aに記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、 $50^{\circ}\text{C}$ で、4, 6-ジクロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8, 445-453]を2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンヒドロクロリド[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]で処理して、4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 $144\sim 150^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[M+H]^+ = 331$

【0258】例150

3-[2-エチル-5-ニトロ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

例99に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、 $70^{\circ}\text{C}$ から室温で、3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(例119)をリチウム-ビス-(トリメチルシリル)アミド及びヨウ化メチルで処理して、3-[2-エチル-5-ニトロ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-

ベンゾ[d]アゼピンを無色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 397$

【0259】例151

1-アリル-6-オキソ-2-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例133に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、室温で、1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例109)を3-(クロロメチル)ピリジンヒドロクロリド及び水素化ナトリウムで処理して、1-アリル-6-オキソ-2-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを黄色がかった固体として得た。融点 $>200^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[M+H]^+ = 413$

20 【0260】例152

1-アリル-2-(2-エトキシエチルアミノ)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例133に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中 $100^{\circ}\text{C}$ で、1-アリル-2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例109)を2-エトキシエチルメタンスルホネート及び炭酸カリウムで処理して、1-アリル-2-(2-エトキシエチルアミノ)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを黄色がかった非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 394$

【0261】例153

2-(シアノメチル-アミノ)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例134に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、室温で、1-アリル-2-(シアノメチル-アミノ)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例146)をホウ水素化リチウム、酢酸パラジウム(II)及びトリフェニルホスフィンで処理して、2-(シアノメチル-アミノ)-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを褐色が

った固体として得た。融点 $>200^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=321$

【0262】例154

N-〔5-シアノ-1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕-ホルムアミド

N, N-ジメチルホルムアミド1. 2ml中2-アミノ-1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例30) 0. 104 g (0. 336 mmol)、ギ酸エチル0. 6ml及び炭酸カリウム0. 093 g (0. 67 mmol)の懸濁液を $120^{\circ}\text{C}$ で30時間攪拌した。その後、反応混合物を氷/1N塩化水素溶液30mlに注加し、ろ過した。残渣を、ジクロロメタンと酢酸エチルとの容量比1:1の混合物を溶離剤として使用してシリカゲルでクロマトグラフィーに付し、エーテルから結晶化させた。このようにして、N-〔5-シアノ-1-エチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕-ホルムアミド0. 038 g (0. 113 mmol) (33. 5%)を無色の固体として得た。融点 $>200^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=338$

【0263】例155

4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、エタノール中 $80^{\circ}\text{C}$ で、4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例149)をエタノールアミンで処理して、4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の泡状物として得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=356$

【0264】例156

4-(3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミノ)-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサン中、炭酸カリウムの存在下、 $90^{\circ}\text{C}$ で、4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例149)を1-(3-アミノプロピル)-イミダゾールで処理して、4-(3-イミダゾール

ル-1-イル-プロピルアミノ)-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 $131. 0\sim 133. 5^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=420$

【0265】例157

5-メチルスルファニル-7-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2, 3-ジヒドロイミダゾ〔1, 2-c〕ピリミジン-8-カルボニトリルヒドロクロリド

クロロホルム5. 0ml中4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例155) 0. 160 g (0. 41 mmol)及び塩化チオニル0. 5ml (6. 8 mmol)の溶液を $90^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下に蒸発させ、ジクロロメタンに懸濁させ、不溶性の結晶をろ別した。このようにして、5-メチルスルファニル-7-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2, 3-ジヒドロイミダゾ〔1, 2-c〕ピリミジン-8-カルボニトリルヒドロクロリド0. 050 g (0. 134 mmol) (33%)を黄色の固体として得た。融点 $>200^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=374$

【0266】例158

3-(2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-1-オン

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチルジイソプロピルアミンの存在下、室温で、6-プロモ-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(例66を参照)を2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-1-オンヒドロクロリド(1:1)〔J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1975), (7), 622-6〕で処理して、3-(2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-1-オンを淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=315$

【0267】例159

〔rac〕-6-(1-ヒドロキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチルジイソプロピルアミンの存在下、室温で、6-プロモ-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(例66を参照)を〔rac〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-1-オール〔J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1975), (7), 622-6〕で処理して、〔rac

c) -6-(1-ヒドロキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オンを淡黄色の固体として得た。融点 $>200^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}-\text{H}]^{-}=315$

# 【0268】例160

2-メチルスルファニル-4-(3-ピリジン-2-イル-プロポキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムが存在下、室温で、4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例149)を3-(3-ピリジル)-1-プロパノールで処理して、2-メチルスルファニル-4-(3-ピリジン-2-イル-プロポキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを淡褐色の油状物として得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=432$

# 【0269】例161

2-メチルスルファニル-4-[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムが存在下、室温で、4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例149)を1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドンで処理して、2-メチルスルファニル-4-[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 $126\sim128.5^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=424$

# 【0270】例162

4-(4-メチル-ペンチルオキシ)-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムが存在下、室温で、4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例149)を4-メチル-1-ペンタノールで処理して、4-(4-メチル-ペンチルオキシ)-2-メチルスルファニル-6-

(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の油状物として得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=397$

# 【0271】例163

2-メチルスルファニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムが存在下、室温で、4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例149)を4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリンで処理して、2-メチルスルファニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の油状物として得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=426$

# 【0272】例164

4-アミノ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例149)を室温で水性アンモニアで処理して、4-アミノ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 $>200^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=312$

# 【0273】例165

4-アリルオキシ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムが存在下、室温で、4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例149)をアリルアルコールで処理して、4-アリルオキシ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 $102.6\sim104.8^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $[\text{M}+\text{H}]^{+}=353$

# 【0274】例166

2-メチルスルファニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン

－5－カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、4－クロロ－2－メチルスルファニル－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－ピリミジン－5－カルボニトリル(例149)をトリフルオロエタノールで処理して、2－メチルスルファニル－4－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)－ピリミジン－5－カルボニトリルを無色の固体として得た。融点107.9～110.5℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 395

【0275】例167

2－メチルスルファニル－4－(2－モルホリン－4－イル－エチルアミノ)－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－ピリミジン－5－カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキササン中、炭酸カリウムの存在下、90℃で、4－クロロ－2－メチルスルファニル－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－ピリミジン－5－カルボニトリル(例149)をアミノエチル－モルホリンで処理して、2－メチルスルファニル－4－(2－モルホリン－4－イル－エチルアミノ)－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－ピリミジン－5－カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 425

【0276】例168

4－(2－メトキシ－エトキシ)－2－メチルスルファニル－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－ピリミジン－5－カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、4－クロロ－2－メチルスルファニル－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－ピリミジン－5－カルボニトリル(例149)をジエチレングリコール－モノメチルエーテルで処理して、4－(2－メトキシ－エトキシ)－2－メチルスルファニル－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－ピリミジン－5－カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 371

【0277】例169

[rac]－3－(6－エトキシ－2－メチル－5－ニトロ－ピリミジン－4－イル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ[d]アゼピン－1－オール  
N, N－ジメチルホルムアミド中、室温で、[rac]－6－(1－ヒドロキシ－1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－2－メチル－

5－ニトロ－3H－ピリミジン－4－オン(例159)及びヨードエタンから、炭酸カリウムで、淡黄色の油状物として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 345。例170を参照。

【0278】例170

[rac]－3－エチル－6－(1－ヒドロキシ－1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－2－メチル－5－ニトロ－3H－ピリミジン－4－オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N－ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、[rac]－6－(1－ヒドロキシ－1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－2－メチル－5－ニトロ－3H－ピリミジン－4－オン(例159)をヨードエタンで処理して、[rac]－3－エチル－6－(1－ヒドロキシ－1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－2－メチル－5－ニトロ－3H－ピリミジン－4－オンを黄色の非晶質固体(MS: [M+H]<sup>+</sup> = 345)として、また、[rac]－3－エチル－(6－エトキシ－2－メチル－5－ニトロ－ピリミジン－4－イル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ[d]アゼピン－1－オールを淡黄色の油状物(MS: [M+H]<sup>+</sup> = 345)として得た。

【0279】例171

4－クロロ－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－2－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)－ピリミジン－5－カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、4－クロロ－2－メチルスルホニル－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－ピリミジン－5－カルボニトリルを2, 2, 2－トリフルオロエタノールで処理して、4－クロロ－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－2－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)－ピリミジン－5－カルボニトリルを無色の固体として得た。融点165～167℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 383

【0280】4－クロロ－2－メチルスルホニル－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－ピリミジン－5－カルボニトリルの調製

ジクロロメタン中、室温で、4－クロロ－2－メチルスルファニル－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン－3－イル)－ピリミジン－5－カルボニトリル(例149)をm－クロロ過安息香酸で酸化させて、4－クロロ－2－メチルスルホニル－6－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[d]アゼピ

ン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 363$

【0281】例172

2-(3-フェノキシプロポキシ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを3-フェノキシプロパノールで処理して、2-(3-フェノキシプロポキシ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 499$

【0282】2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルの調製

ジクロロメタン中、室温で、2-メチルスルファニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例166)をm-クロロ過安息香酸で酸化させて、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点166~169℃; MS:  $[M+H]^+ = 427$

【0283】例173

2-(3-ピリジン-2-イルプロポキシ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例172)を3-(3-ピリジル)-1-プロパノールで処理して、2-(3-ピリジン-2-イルプロポキシ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 484$

【0284】例174

2-(3-モルホリン-4-イルプロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中50℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例172)を4-(3-アミノプロピル)-モルホリンで処理して、2-(3-モルホリン-4-イルプロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 491$

【0285】例175

5-メチルスルファニル-7-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-8-カルボニトリル

4-ヒドラジノ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル0.30g(0.83mmol)をオルトギ酸トリエチル1.0mlに溶解し、反応混合物を110℃で24時間攪拌した。続いて、減圧下に蒸発させ、得られた残渣を、ジクロロメタンとメタノールとの容量比95:5の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、5-メチルスルファニル-7-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-8-カルボニトリル0.183g(0.54mmol)(66%)を淡褐色の固体として得た。融点>200℃; MS:  $[M]^+ = 336$

【0286】4-ヒドラジノ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルの調製

4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例149)及びヒドラジン水化物を、ジオキサンと水の混合物中100℃で加熱して、4-ヒドラジノ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルをオレンジ色の固体として得た。融点>200℃; MS:  $[M+H]^+ = 327$

【0287】例176

2-メチル-4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベン

ンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

テトラフルオロエチレン3.0mlを、-180℃で、N,N-ジメチルホルムアミド2.0ml中2-メチル-6-オキソ-4-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例17)0.20g(0.71mmol)及び水素化ナトリウム分散液(鉱油中55%)0.037g(0.86mmol)の混合物中に凝縮させたのち、反応混合物をオートクレーブ中120℃で16時間加熱した。続いて、氷/1N HCl混合物50mlに注加し、ジクロロメタン50mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、2-メチル-4-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-6-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル0.025g(0.066mmol)(9.3%)を黄色の非晶質固体として得た。MS: [M]<sup>+</sup>=381

#### 【0288】例177

1-ジメチルアミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例17に記載した手順と同様にして、N,N-ジメチルホルムアミド中100℃で、Z及び/又はE 2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル(例13a)をアセトアミドジメチルヒドラゾン[J. Heterocycl. Chem. 18, 319 (1981)]及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エンで処理して、1-ジメチルアミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点134.4~136.3℃; MS:

[M]<sup>+</sup>=324

#### 【0289】例178

4-フルオロ-2-メチル-6-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

テトラフルオロエチレン3.0mlを、-180℃で、N,N-ジメチルホルムアミド3.0ml中2-メチル-6-オキソ-4-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例17)0.40g(1.42mmol)及び炭酸カリウム0.296g(2.

1.4mmol)の混合物中に凝縮させたのち、反応混合物をオートクレーブ中100℃で72時間加熱した。続いて、氷/1N HCl混合物50mlに注加し、ジクロロメタン50mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ジクロロメタンを溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、4-フルオロ-2-メチル-6-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル0.097g(0.034mmol)(2.4%)を黄色がかった非晶質固体として得た。MS: [M]<sup>+</sup>=282

#### 【0290】例179

2-シクロプロピル-4-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

N,N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-シクロプロピル-6-オキソ-4-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例18)及び2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートから、無色の固体として得た。融点116.5~118℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=389。例180を参照。

#### 【0291】例180

2-シクロプロピル-6-オキソ-4-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N,N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-シクロプロピル-6-オキソ-4-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例18)を2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートで処理して、2-シクロプロピル-6-オキソ-4-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ

〔d〕アゼピン-3-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点176~179.5℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=389)として、また、2-シクロプロピル-4-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点116.5~118℃; MS: [M+H]<sup>+</sup>=389)として得た。

#### 【0292】例181

2-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-4

—(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中80℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例172)を2-モルホリン-4-イル-エチルアミンで処理して、2-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 477$

#### 【0293】例182

2-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 2-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例172) 0.050g (0.12mmol)をジオキサン3.0mlに溶解し、6M水酸化カリウム水溶液0.04mlで処理し、反応混合物を80℃で16時間攪拌した。続いて、減圧下に蒸発させ、水50mlを加え、混合物をジクロロメタン50mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た残渣をジクロロメタンから結晶化させて、2-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 2-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 0.030g (0.082mmol) (69%)を無色の固体として得た。融点196~198℃; MS:  $[M]^+ = 365$

#### 【0294】例183

6-オキソ-2-プロピル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル  
N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、6-オキソ-2-プロピル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例23)及び2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートから、無色の固体として得た。融点165~167℃; MS:  $[M+H]^+ = 391$ 。例184を参照。

#### 【0295】例184

2-プロピル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、6-オキソ-2-プロピル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例23)を2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートで処理して、6-オキソ-2-プロピル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点165~167℃; MS:  $[M+H]^+ = 391$ )として、また、2-プロピル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体(融点104~106℃; MS:  $[M+H]^+ = 391$ )として得た。

#### 【0296】例185

[rac]-酢酸3-(1-エチル-2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-1-イルエステル  
ジクロロメタン中、室温で、[rac]-3-エチル-6-(1-ヒドロキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン(例170)を酢酸無水物及びトリエチルアミンで処理して、[rac]-酢酸3-(1-エチル-2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-1-イルエステルを淡黄色の泡状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 387$

#### 【0297】例186

3-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

N, N-ジメチルホルムアミド中50℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール(例1)及び3-クロロ-1-プロパノールから、ヨウ化カリウム、炭酸カリウムで、黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 395$ 。例187を参照。

#### 【0298】例187

3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-プロパン-1-オール  
 例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中50℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール(例1)を3-クロロ-1-プロパノール、ヨウ化カリウム及び炭酸カリウムで処理して、3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-プロパン-1-オールを黄色の油状物(MS: [M+H]<sup>+</sup>=359)として、また、3-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の油状物(MS: [M+H]<sup>+</sup>=359)として得た。

#### 【0299】例188

2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサン中80℃で15時間、4-クロロ-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを4-(2-アミノエチル)-モルホリンで処理して、2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルをオレンジ色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=508

【0300】4-クロロ-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルの調製

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムの存在下、40℃で、4-クロロ-2-メタンスルホニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例171)を4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリンで処理して、4-クロロ-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=414

#### 【0301】例189

2-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)-エチルアミ

ノ]-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサン中80℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例172)を2-(ピリジン-2-イルオキシ)-エチルアミンで処理して、2-[2-(ピリジン-2-イルオキシ)-エチルアミノ]-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=485

#### 【0302】例190

2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサン中80℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例172)をエタノールアミンで処理して、2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=408

#### 【0303】例191

(3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサン中80℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例172)を1-(3-アミノプロピル)-イミダゾールで処理して、(3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=472

#### 【0304】例192

5-メチルスルファニル-7-(1, 2, 4, 5-テト



ラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -イミダゾ〔1, 2-c〕ピリミジン-8-カルボニトリル  
クロロアセトアルデヒド溶液(水中45%) 0.390 ml (2.7 mmol) 中4-アミノ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ

〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリル(例164) 0.120 g (0.27 mmol) の懸濁液を80℃で2時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下に蒸発させ、エーテルとヘキサンとの混合物に懸濁させ、不溶性の結晶をろ別した。得られた残渣を更に、ジクロロメタンとメタノールとの容量比95:5の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、5-メチルスルファニル-7-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -イミダゾ〔1, 2-c〕ピリミジン-8-カルボニトリル 0.065 g (0.194 mmol) (72.3%) を淡褐色の非晶質固体として得た。

MS:  $[M+H]^+ = 336$

#### 【0305】例193

3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-フェニルプロポキシ) -ピリミジン-4-イル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンN, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、80℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-4-オール(例1) から、3-クロロ-1-フェニルプロパンで、淡黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 419$ 。例194を参照。

#### 【0306】例194

2-メチル-5-ニトロ-3-(3-フェニルプロピル) -6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、80℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-4-オール(例1) を3-クロロ-1-フェニルプロパンで処理して、2-メチル-5-ニトロ-3-(3-フェニルプロピル) -6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -3H-ピリミジン-4-オンを黄色の油状物(MS:  $[M+H]^+ = 419$ ) として、また、3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-フェニルプロポキシ) -ピリミジン-4-イル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンを淡黄色の油状物(MS:  $[M+H]^+ = 419$ ) として得た。

#### 【0307】例195

(2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ) -4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピ

ン-3-イル) -6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサン中80℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル(例172) をN-(2-アミノエチル) -ピロリジンで処理して、(2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ) -4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリルを淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 461$

#### 【0308】例196

2-メチル-5-ニトロ-3-(3-ピリジン-3-イルプロピル) -6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -3H-ピリミジン-4-オン

N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、120℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-4-オール(例1) から、トルエン-4-スルホン酸3-(3-ピリジル) -プロピルエステルで、黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 420$ 。例197を参照。

#### 【0309】例197

3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-ピリジン-3-イルプロポキシ) -ピリミジン-4-イル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、120℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-4-オール(例1) をトルエン-4-スルホン酸3-(3-ピリジル) -プロピルエステルで処理して、3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-ピリジン-3-イルプロポキシ) -ピリミジン-4-イル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンを黄色の油状物(MS:  $[M+H]^+ = 420$ ) として、また、2-メチル-5-ニトロ-3-(3-ピリジン-3-イルプロピル) -6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -3H-ピリミジン-4-オンを黄色の油状物(MS:  $[M+H]^+ = 420$ ) として得た。

#### 【0310】例198

3-(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロピリミジン-4-イル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピン

五塩化リン 0.266 g (1.25 mmol) を、アルゴン

10

20

30

40

50

下0℃で、N-エチルジイソプロピルアミン0.66g (5.0mmol) 中2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール(例1)0.30g (1.0mmol)の懸濁液に加えた。その後、オキシ塩化リン0.63g (4.0mmol)を加え、反応混合物を100℃で3時間攪拌した。その後、氷/水混合物50mlに注加し、ジクロロメタン100mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキササンと酢酸エチルとの容量比1:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、3-(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン0.161g (0.505mmol) (50.5%)を淡褐色の固体として得た。融点161~165℃; MS:  $[M+H]^+ = 319$

#### 【0311】例199

1-ヒドロキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

ヘキサメチルジシラザン10ml及びトリメチルクロロシラン3.0ml中2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例17)0.30g (1.07mmol)の懸濁液を環流状態で3時間加熱した。その後、形成した溶液を減圧下に蒸発させた。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、オキシジペルオキシモリブデン(ピリジン)

(HMPA)錯体[J. Org. Chem. 43(1978), 188-196]0.93g (2.14mmol)で処理し、反応混合物を室温で20時間攪拌した。その後、エチレンジアミン四酢酸0.63g (2.14mmol)及び1N水酸化ナトリウム溶液8.4mlを加え、攪拌を30分間継続した。そして、水相を1N塩化水素溶液でpH7に調節し、反応混合物をジクロロメタン50mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物をエーテルから結晶化させて、1-ヒドロキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル0.115g (0.388mmol) (36.3%)を黄色がかった固体として得た。融点168.5~172℃; MS:  $[M+H]^+ = 297$

#### 【0312】例200

1-アミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イ

ル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例17)をO-メシチレンスルホンルヒドロキシルアミン[Synthesis 1972, 140]で処理して、1-アミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点137~142℃; MS:  $[M+H]^+ = 296$

#### 【0313】例201

2-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキササン中80℃で、2-メタンスルホンル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例172)をエチル-ピペラジンで処理して、2-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 461$

#### 【0314】例202

3-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

N, N-ジメチルホルムアミド10.0ml中メタンスルホン酸3-[2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル]-プロピルエステル[ジクロロメタン中、-70℃から室温で、3-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン(例186)及びメタンスルホンルクロリド/トリエチルアミンから調製]0.437g (1.0mmol)、イミダゾール0.103g (1.5mmol)及びN-エチル-ジイソプロピルアミン0.396g (3.0mmol)の溶液を80℃で16時間攪拌した。その後、反応混合物を氷/水混合物50mlに注加し、ジクロロメタン60mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで

2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ジクロロメタンとメタノールとの容量比10:0~9:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、3-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン0.134g (0.328mmol) (33%)を淡黄色の油状物として得た。MS:  $[M-H]^+ = 407$

## 【0315】例203

2-メチル-3-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例202に記載した手順と同様にして、メタンスルホン酸3-[2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル]-プロピルエステル(例202)を室温でモルホリン(過剰)で処理して、2-メチル-3-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 428$

## 【0316】例204

2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3-(3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-プロピル)-3H-ピリミジン-4-オン

例202に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、室温で、メタンスルホン酸3-[2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル]-プロピルエステル(例202)を1, 2, 4-トリアゾール及び水素化ナトリウムで処理して、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3-(3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-プロピル)-3H-ピリミジン-4-オンを淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 410$

## 【0317】例205

3-[3-(2-(R)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例202に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、環流状態で、メタンスルホン酸3-[2-メチル-

ル-5-ニトロ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル]-プロピルエステル(例202)を(R)-(-)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン及びN-エチル-ジイソプロピルアミンで処理して、3-[3-(2-(R)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを淡黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 442$

## 【0318】例206

3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-プロボキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

例202に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中50℃で、メタンスルホン酸3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-プロピルエステル[ジクロロメタン中-70℃から室温で、3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-プロパン-1-オール(例187)及びメタンスルホンクロリド/トリエチルアミンから調製]を1, 2, 4-トリアゾール及びN-エチル-ジイソプロピルアミンで処理して、3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-プロボキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを淡黄色の油状物として得た。MS:  $[M-H]^+ = 408$

## 【0319】例207

3-[6-(3-イミダゾール-1-イル-プロボキシ)-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

例202に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中50℃で、メタンスルホン酸3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-プロピルエステル(例206)をイミダゾール及びN-エチル-ジイソプロピルアミンで処理して、3-[6-(3-イミダゾール-1-イル-プロボキシ)-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 409$

## 【0320】例208

3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-ピリジン-

2-イループロポキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

例47a)に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、50℃で、3-(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(例198)を3-ピリジン-2-イループロパノールで処理して、3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-ピリジン-2-イル-プロポキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを淡褐色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 420$

#### 【0321】例209

3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-ピリジン-4-イル-プロポキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

例47a)に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、3-(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(例198)を3-ピリジン-2-イループロパノールで処理して、3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(3-ピリジン-4-イル-プロポキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを淡褐色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 420$

#### 【0322】例210

[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-アミン

例48に記載した手順と同様にして、3-(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(例198)を室温で4-(3-アミノプロピル)-モルホリン(過剰)で処理して、[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-アミンを黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 427$

#### 【0323】例211

(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン

例48に記載した手順と同様にして、3-(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(例198)を室温で1-(3-アミノプロピル)-イミダゾール(過剰)で処理して、(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミンを黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 408$

#### 【0324】例212

4-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-ブタン-1-オール  
例48に記載した手順と同様にして、3-(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(例198)を室温で4-アミノ-1-ブタノール(過剰)で処理して、4-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-ブタン-1-オールを淡黄色の油状物として得た。MS:  $[M-H]^+ = 370$

#### 【0325】例213

3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-1-オール  
例48に記載した手順と同様にして、3-(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(例198)を室温で3-アミノ-1-プロパノール(過剰)で処理して、3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-1-オールを淡黄色の固体として得た。融点104~108℃; MS:  $[M-H]^+ = 356$

#### 【0326】例214

2-メチル-1-メチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

N, N-ジメチルホルムアミド中、1-アミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例200)及びヨウ化メチルから、炭酸カリウムで、無色の固体として得た。融点>200℃; MS:  $[M+H]^+ = 310$ 。例215を参照。

#### 【0327】例215

[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-

ール) - 6H-ピリミジン-1-イル] - メチル-カルバミド酸メチルエステル

N, N-ジメチルホルムアミド 1.0 ml 中 1-アミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 200) 0.110 g (0.37 mmol)、ヨウ化メチル 0.112 ml (4.8 mmol) 及び炭酸カリウム 0.162 g (1.17 mmol) の溶液を室温で 60 時間攪拌した。その後、反応混合物を氷/水混合物 2.5 ml に注加し、酢酸エチル 50 ml で 3 回抽出した。合わせた有機相を水 50 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの容量比 1:1 の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル] - メチル-カルバミド酸メチルエステル 0.034 g (0.094 mmol) (25%) を無色の固体 (融点 120~122.5°C; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 368) として、また、2-メチル-1-メチルアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル 0.008 g (0.026 mmol) (7%) を無色の固体 (融点 > 200°C; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 310) として得た。

#### 【0328】例 216

[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル] - エチル-カルバミド酸エチルエステル

例 215 に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、1-アミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 200) をヨードエタンで処理して、[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル] - エチル-カルバミド酸エチルエステルを無色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 396

#### 【0329】例 217

[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル] - ジカルバミド酸 tert-ブチルエステル

4-ジメチルアミノピリジン 4.2 mg (0.034 mmol) を、ジクロロメタン 1.5 ml 中 1-アミノ-2-メ

チル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 200)

0.100 g (0.34 mmol) 及び tert-ブチルジカルボネート 0.141 mg (0.65 mmol) の溶液に加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。その後、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ジクロロメタンとジエチルエーテルとの容量比 9:1 の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル] - ジカルバミド酸 tert-ブチルエステル 0.074 g (0.015 mmol) (44%) を無色の固体として得た。融点 148~150°C; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 496

#### 【0330】例 218

[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル] - カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル] - ジカルバミド酸 tert-ブチルエステル (例 217) 670 mg (1.35 mmol) 及びシリカゲル 3.5 g をジクロロメタン 10 ml に懸濁させ、スラリーを 16 時間攪拌した。その後、シリカゲルクロマトグラフィーカラムに移し、ジクロロメタンとジエチルエーテルとの容量比 9:1 の混合物で目的生成物を溶離させて、[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル] - カルバミド酸 tert-ブチルエステル 0.395 g (1.0 mmol) (74%) を無色の固体として得た。融点 150~152°C; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 396

#### 【0331】例 219

2-(2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例 48 に記載した手順と同様にして、ジオキサン中 80°C で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 172) を 2-ピリジン-3-イル-エチルアミンで処理して、2-(2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミ

ジーン-5-カルボニトリルを淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 469$

【0332】例220

2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、1-ヒドロキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例199)を2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートで処理して、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 $>200^\circ\text{C}$ ; MS:  $[M+H]^+ = 379$

【0333】例221

1-{3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-プロピル}-ピロリジン-2-オン

例48に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、室温で、3-(6-クロロ-2-メチル-5-ニトロピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(例198)を1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノンで処理して、1-{3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-プロピル}-ピロリジン-2-オンを淡黄色の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 425$

【0334】例222

3-[3-(3-(R)-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-プロピル]-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例202に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、室温から環流状態で、メタンスルホン酸3-[2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル]-プロピルエステル(例202)を(R)-3-ヒドロキシピロリジン及びN-エチルジイソプロピルアミンで処理して、3-[3-(3-(R)-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-プロピル]-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを淡黄色

の油状物として得た。MS:  $[M+H]^+ = 428$

【0335】例223

N'-[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル]-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、室温で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例17)を、O-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン[Synthesis 1972, 140]とtert-ブチルN-メシチレンスルホニルオキシカルバメート[Synthesis 1972, 140]との混合物で処理して、1-アミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例200)の他に、N'-[5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル]-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを無色の固体として得た。融点 $170\sim 171.5^\circ\text{C}$ ; MS:  $[M+H]^+ = 411$

【0336】例224

1-メトキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、1-ヒドロキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(例199)をヨウ化メチルで処理して、1-メトキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 $144\sim 145^\circ\text{C}$ ; MS:  $[M]^+ = 310$

【0337】例225

1-エトキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、室温で、1-ヒドロキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニト

リル (例 199) をヨウ化エチルで処理して、1-エトキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 149~152℃; MS: [M]<sup>+</sup> = 324

#### 【0338】例226

2-メチル-6-オキソ-1-プロポキシ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、1-ヒドロキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル (例199) をn-プロピルヨージドで処理して、2-メチル-6-オキソ-1-プロポキシ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 132.5~134℃; MS: [M]<sup>+</sup> = 338

#### 【0339】例227

4-メトキシ-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ペリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル (例17) をヨウ化メチルで処理して、1, 2-ジメチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル (例26) の他に、4-メトキシ-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ペリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS: [M]<sup>+</sup> = 294

#### 【0340】例228

2-メチル-4-プロポキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ペリミジン-5-カルボニトリル

N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル (例17) から、n-プロピルヨージドで、無色の非晶質固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> = 323。例229を参照。

#### 【0341】例229

2-メチル-6-オキソ-1-プロピル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル (例17) をn-プロピルヨージドで処理して、2-メチル-6-オキソ-1-プロピル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体 (MS: [M+H]<sup>+</sup> = 323) として、また、2-メチル-4-プロポキシ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ペリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体 (MS: [M+H]<sup>+</sup> = 323) として得た。

#### 【0342】例230

(1, 2-ジアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル 例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、2-アミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル (例13) をO-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン [Synthesis 1972, 140] で処理して、(1, 2-ジアミノ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 > 200℃; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 297

#### 【0343】例231

3-{6-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブトキシ]-2-メチル-5-ニトロ-ペリミジン-4-イル}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、120℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ペリミジン-4-オール (例1) 及びtert-ブチル (4-クロロブトキシ) ジメチルシランから、淡黄色の油状物として得た。MS: [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> = 429。例232を参照。

#### 【0344】例232

3-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブチル]-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3

－イル)－3H-ピリミジン-4-オン

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、120℃で、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-オール(例1)をtert-ブチル(4-クロロブトキシ)ジメチルシランで処理して、3-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブチル]-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを淡黄色の油状物(MS: [M+C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>=429)として、また、3-{6-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブトキシ]-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを淡黄色の油状物(MS: [M+C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>=429)として得た。

#### 【0345】例233

4-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ブタン-1-オール  
アセトニトリルとジクロロメタンとの容量比2:1の混合物45ml中3-{6-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブトキシ]-2-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(例231) 4.01g(8.23mmol)の溶液を、攪拌しながら、フッ化水素溶液(水中40%)5.2mlで処理し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後、氷/水混合物150mlに注加し、ジクロロメタン150mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの容量比9:1~1:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、4-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ブタン-1-オール2.18g(5.85mmol)(71%)を黄色の油状物として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup>=373

#### 【0346】例234

3-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン

例233に記載した手順と同様にして、アセトニトリルとジクロロメタンとの容量比2:1の混合物中、室温で、3-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブチル]-2-メチル-5-ニトロ-6-

(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン(例232)をフッ化水素溶液(水中40%)で処理して、3-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オンを黄色の油状物として得た。[M+H]<sup>+</sup>=373

#### 【0347】例235

メタンスルホン酸4-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ブチルエステル

4-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ブタン-1-オール(例233)を、ジクロロメタン(-70℃から室温)中、メタンスルホンクロリドで処理して、メタンスルホン酸4-[2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ブチルエステルを黄色の非晶質固体として得た。[M+H]<sup>+</sup>=451

#### 【0348】例236

メタンスルホン酸4-[2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル]-ブチルエステル

3-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3H-ピリミジン-4-オン(例234)を、ジクロロメタン(-70℃から室温)中、メタンスルホンクロリドで処理して、メタンスルホン酸4-[2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル]-ブチルエステルを黄色の非晶質固体として得た。[M+H]<sup>+</sup>=451

#### 【0349】例237

3-[3-ニトロ-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イルアミノ]-プロパン-1-オール

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン存在下、室温で、トリフルオロメタンスルホン酸4-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)-3-ニトロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-イルエステルを2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンクロリド[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]で処理して、3-[3-ニトロ-2-(1, 2,

10

20

30

40

50



4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-4-イルアミノ) -プロパン-1-オールを黄色の油状物として得た。〔M+H〕<sup>+</sup> = 411

【0350】トリフルオロメタンスルホン酸4-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ) -3-ニトロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-2-イルエステルの調製

上で使用したトリフルオロメタンスルホン酸4-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ) -3-ニトロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-2-イルエステルは、以下の反応手順によって調製した。i) ジクロロメタン中3℃で、3-ニトロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-2, 4-ジオール〔US 5352784 A (1994)〕をトリフルオロメタンスルホン酸無水物及びトリエチルアミンで処理して、トリフルオロメタンスルホン酸3-ニトロ-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-4-イルエステルを得た。ii) ジクロロメタン中、室温で、トリフルオロメタンスルホン酸3-ニトロ-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-4-イルエステルを3-アミノ-1-プロパノール及びトリエチルアミンで処理して、トリフルオロメタンスルホン酸4-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ) -3-ニトロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-2-イルエステルを得た。

【0351】例238

3-ニトロ-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-4-オール

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、50℃で、トリフルオロメタンスルホン酸4-ヒドロキシ-3-ニトロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-2-イルエステル〔テトラヒドロフランと水との混合物中、室温で、トリフルオロメタンスルホン酸3-ニトロ-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-4-イルエステル(例237)及び炭酸カリウムから調製〕を2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンヒドロクロリド〔J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83〕で処理して、3-ニトロ-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ

-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-4-オールを淡黄色の固体として得た。融点>200℃;〔M+H〕<sup>+</sup> = 354

【0352】例239

〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6H-ピリミジン-1-イル) -メチル-カルバミド酸(carbamic acid) tert-ブチルエステル  
例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6H-ピリミジン-1-イル) -カルバミド酸tert-ブチルエステル(例218)をヨウ化メチルで処理して、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6H-ピリミジン-1-イル) -メチル-カルバミド酸tert-ブチルエステルを無色の固体として得た。融点164~166℃; MS:〔M+H〕<sup>+</sup> = 410

【0353】例240

〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6H-ピリミジン-1-イル) -エチル-カルバミド酸tert-ブチルエステル  
例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6H-ピリミジン-1-イル) -カルバミド酸tert-ブチルエステル(例218)をヨウ化エチルで処理して、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6H-ピリミジン-1-イル) -エチル-カルバミド酸tert-ブチルエステルを無色の固体として得た。融点86~88℃; MS:〔M+H〕<sup>+</sup> = 424

【0354】例241

〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6H-ピリミジン-1-イル) -(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -カルバミド酸tert-ブチルエステル  
例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6H-ピリミジン-1-イル) -カルバミド酸tert-ブチルエステル(例218)を2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートで処理し

て、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル〕-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-カルバミド酸tert-ブチルエステルを無色の固体として得た。融点86~88℃; MS:  $[M+H]^+ = 478$

#### 【0355】例242

〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル〕-イソプロピル-カルバミド酸tert-ブチルエステル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、室温で、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル〕-カルバミド酸tert-ブチルエステル(例218)を2-ヨードプロパンで処理して、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル〕-イソプロピル-カルバミド酸tert-ブチルエステルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 438$

#### 【0356】例243

1-イソプロピルアミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例70に記載した手順と同様にして、メタノール中、室温で、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル〕-イソプロピル-カルバミド酸tert-ブチルエステル(例242)を1.5N塩化水素で処理して、1-イソプロピルアミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点142~146℃; MS:  $[M+H]^+ = 338$

#### 【0357】例244

1-エチルアミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例70に記載した手順と同様にして、メタノール中、室温で、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル〕-エチル-カルバミド酸tert-ブチルエステル(例240)を1.5N塩化水素で処理して、1-エチルアミノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒ

ドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点172~174℃; MS:  $[M+H]^+ = 324$

#### 【0358】例245

2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

例70に記載した手順と同様にして、メタノール中、室温で、〔5-シアノ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル〕-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-カルバミド酸tert-ブチルエステル(例241)を1.5N塩化水素で処理して、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点144~146℃; MS:  $[M+H]^+ = 378$

#### 【0359】例246

2-(2-メトキシエトキシ)-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

水酸化ナトリウム分散液(鉱油中50%) 0.011g (0.25mmol)を、テトラヒドロフラン2ml中2-メトキシエタノール0.019g (0.25mmol)の溶液に加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。その後、テトラヒドロフラン3.0ml中2-メチルスルファニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例166) 0.10g (0.25mmol)の溶液を加え、攪拌を40℃で16時間継続した。その後、反応混合物を氷/水混合物150mlに注加し、ジクロロメタン150mlで3回抽出した。合わせた有機相を水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの容量比9:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-メトキシエトキシ)-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル 0.051g (0.14mmol) (55%)を無色の固体として得た。融点108~111℃; MS:  $[M+H]^+ = 371$

#### 【0360】例247

4-アミノ-2-メタンスルホニル-6-(1, 2,

4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリル

4-アミノ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリル (例164)

を、ジクロロメタン中、室温で、m-クロロ過安息香酸で酸化させて、4-アミノ-2-メタンスルホニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点184~185. 5℃; MS:  $[M+H]^+ = 344$

#### 【0361】例248

4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -2, 6-ビス-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル

例47a)に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、4-クロロ-2-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリル (例149) をトリフルオロエタノールで処理して、2-メチルスルファニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル (例166) の他に、4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -2, 6-ビス-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点130~133. 5℃; MS:  $[M+H]^+ = 447$

#### 【0362】例249

2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリル

例4に記載した手順と同様にして、ジオキサン中、水酸化ナトリウム水溶液の存在下、室温で、2-アミノ-4-プロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル〔酢酸中0℃から室温で、2, 2-ジシアノ-1-メチルスルファニル-ビニル-シアンアミドナトリウム塩〔EP244360A2 (1987)〕から過剰の臭化水素で調製〕を2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔d〕アゼピンヒドロクロリド〔J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83〕で処理して、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点164~168℃; MS:  $[M]^+ = 311$

#### 【0363】例250

N-[5-シアノ-4-メチルスルファニル-6-

(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-2-イル] -2-メトキシ-アセトアミド

ピリジン5ml中2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリル (例249) 0. 10g (0. 32mmol) の溶液をメトキシアセチルクロリド0. 072g (0. 64mmol) で処理し、反応混合物を60℃で16時間攪拌した。その後、水/水混合物150mlに注加し、ジクロロメタン150mlで3回抽出した。合わせた有機相を1N塩化水素溶液50mlで3回、水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させ、高真空中で乾燥させた。このようにして得た粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの容量比1:1の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、N-[5-シアノ-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -ピリミジン-2-イル] -2-メトキシ-アセトアミド0. 070g (0. 18mmol) (57%) を淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 384$

#### 【0364】例251

〔rac〕-2-(2-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサン中60℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル (例172) を〔rac〕-1-アミノ-2-ヒドロキシプロパンで処理して、〔rac〕-2-(2-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点141~147℃; MS:  $[M+H]^+ = 422$

#### 【0365】例252

2-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ) -エチルアミノ]-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサン中40℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) -6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル (例172) を2-(2-アミ

ノエトキシ) - エタノールで処理して、2-〔2-(2-ヒドロキシーエトキシ) - エチルアミノ〕 - 4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 452$

#### 【0366】例253

〔rac〕 - 2-〔(2, 2-ジメチル-〔1, 3〕ジオキサラン-4-イルメチル) - アミノ〕 - 4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - ピリミジン-5-カルボニトリル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサラン中40℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - ピリミジン-5-カルボニトリル(例172)を〔rac〕 - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-メタンアミンで処理して、〔rac〕 - 2-〔(2, 2-ジメチル-〔1, 3〕ジオキサラン-4-イルメチル) - アミノ〕 - 4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 478$

#### 【0367】例254

3-〔5-シアノ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - ピリミジン-2-イルアミノ〕 - プロピオン酸tert-ブチルエステル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサラン中50℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - ピリミジン-5-カルボニトリル(例172)をβアラニン-tert-ブチルエステルで処理して、3-〔5-シアノ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - ピリミジン-2-イルアミノ〕 - プロピオン酸tert-ブチルエステルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 492$

#### 【0368】例255

〔5-シアノ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - ピリミジン-2-イルアミノ〕 - 酢酸メチルエステル

例48に記載した手順と同様にして、ジオキサラン中50℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - ピリミジ

ン-5-カルボニトリル(例172)をグリシン-メチルエステルヒドロクロリド及びN-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンで処理して、〔5-シアノ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - ピリミジン-2-イルアミノ〕 - 酢酸メチルエステルを無色の固体として得た。融点136~140℃; MS:  $[M+H]^+ = 436$

#### 【0369】例256

N-〔5-シアノ-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - ピリミジン-2-イル〕 - アセトアミド

例250に記載した手順と同様にして、ピリジン中60℃で、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - ピリミジン-5-カルボニトリル(例249)を塩化アセチルで処理して、N-〔5-シアノ-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - ピリミジン-2-イル〕 - アセトアミドを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 354$

#### 【0370】例257

N-〔5-シアノ-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - ピリミジン-2-イル〕 - 3-メチル-ブチルアミド

例250に記載した手順と同様にして、ピリジン中60℃で、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - ピリミジン-5-カルボニトリル(例249)をイソバレリアン酸クロリドで処理して、N-〔5-シアノ-4-メチルスルファニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - ピリミジン-2-イル〕 - 3-メチル-ブチルアミドを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 396$

#### 【0371】例258

4-(4-メトキシーベンジルオキシ) - 3-ニトロ-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔d〕アゼピン-3-イル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン

例4に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミンの存在下、室温で、トリフルオロメタンスルホン酸4-(4-メトキシーベンジルオキシ) - 3-ニトロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔b〕ピリジン-2-イルエステル(テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムの存在下、室温で、トリフルオロメタンスルホン酸3-ニトロ-2-トリフルオロメ

タンスルホニルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-4-イルエステル (例 2 3 7) 及び 4-メトキシ-ベンジルアルコールから調製) を 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピンヒドロクロリド [J, Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83] で処理して、4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-3-ニトロ-2-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジンを黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 474$

#### 【0 3 7 2】例 2 5 9

[rac]-2-(2, 3-ジヒドロキシ-プロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例 7 0 に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、室温で、[rac]-2-(2, 2-ジメチル-1, 3) ジオキサラン-4-イルメチル)-アミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 2 5 3) を塩化水素で処理して、[rac]-2-(2, 3-ジヒドロキシ-プロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 438$

#### 【0 3 7 3】例 2 6 0

4-アミノ-2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル  
例 4 8 に記載した手順と同様にして、ジオキササン中 80℃で、4-アミノ-2-メタンスルホニル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 2 4 7) をエタノールアミンで処理して、4-アミノ-2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 325$

#### 【0 3 7 4】例 2 6 1

2-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例 4 8 に記載した手順と同様にして、ジオキササン中 40℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6

-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 1 7 2) を 3-アミノプロパノールで処理して、2-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 422$

#### 【0 3 7 5】例 2 6 2

2-(2-メトキシ-エトキシ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例 4 7 a) に記載した手順と同様にして、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムの存在下、40℃で、2-メタンスルホニル-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 1 7 2) を 2-メトキシ-エタノールで処理して、2-(2-メトキシ-エトキシ)-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 423$

#### 【0 3 7 6】例 2 6 3

1-イソプロポキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例 3 に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、1-ヒドロキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル (例 1 9 9) をヨウ化イソプロピルで処理して、1-イソプロポキシ-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体として得た。融点 127~128℃; MS:  $[M]^+ = 339$

#### 【0 3 7 7】例 2 6 4

3-{2-メチル-5-ニトロ-6-(4-{1, 2, 4} トリアゾル-1-イル)-ブトキシ)-ピリミジン-4-イル}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン

例 2 0 2 に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、室温で、メタンスルホン酸 4-(2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [d] アゼピン-3-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ)-ブチルエステル (例 2 3 5) を

1, 2, 4-トリアゾール及び水素化ナトリウムで処理して、3-[2-メチル-5-ニトロ-6-(4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブトキシ)-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを淡黄色の固体として得た。融点88~91℃; MS:  $[M+H]^+ = 424$

#### 【0378】例265

2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3-(4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-3H-ピリミジン-4-オン

例202に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、室温で、メタンスルホン酸4-[2-メチル-5-ニトロ-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-6H-ピリミジン-1-イル]-ブチルエステル(例236)を1, 2, 4-トリアゾール及び水素化ナトリウムで処理して、2-メチル-5-ニトロ-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-3-(4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-3H-ピリミジン-4-オンを淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M+H]^+ = 424$

#### 【0379】例266

1-(3, 3-ジフルオロ-アリル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

N, N-ジメチルホルムアミド中、室温で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例17)及び3-ブロモ-3, 3-ジフルオロプロペンから、炭酸カリウムで、淡黄色の非晶質固体として得た。融点158~159℃; MS:  $[M]^+ = 356$ 。例267を参照。

#### 【0380】例267

4-(3, 3-ジフルオロ-アリルオキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、室温で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例17)を3-ブロモ-3, 3-ジフルオロプロペンで処理して、4-(3, 3-ジフルオロ-アリルオキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体(MS:  $[M]^+ = 356$ )とし

て、また、1-(3, 3-ジフルオロ-アリル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを淡黄色の非晶質固体(融点158~159℃; MS:  $[M]^+ = 356$ )として得た。

#### 【0381】例268

4-(1, 1-ジフルオロ-アリルオキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

1, 2-ジクロロエタン中、還流状態で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例17)及び3-ブロモ-3, 3-ジフルオロプロペンから、炭酸銀で、淡黄色の非晶質固体として得た。MS:  $[M]^+ = 356$ 。例269を参照。

#### 【0382】例269

1-(1, 1-ジフルオロ-アリル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

例3に記載した手順と同様にして、1, 2-ジクロロエタン中、炭酸銀の存在下、還流状態で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル(例17)を3-ブロモ-3, 3-ジフルオロプロペンで処理して、4-(3, 3-ジフルオロ-アリルオキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル(例267)の他に、1-(1, 1-ジフルオロ-アリル)-2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体(MS:  $[M]^+ = 356$ )として、また、4-(1, 1-ジフルオロ-アリルオキシ)-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルを淡黄色の非晶質固体(MS:  $[M]^+ = 356$ )として得た。

#### 【0383】例270

4-ジフルオロメトキシ-2-メチル-6-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

オートクレーブ中で、N, N-ジメチルホルムアミド中145℃で、2-メチル-6-オキソ-4-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

リル（例 17）及び 1-クロロ-1, 1-ジフルオロメタンから、炭酸カリウムで、無色の固体として得た。融点 143℃；MS：[M+H]<sup>+</sup> = 331。例 271 を参照。

#### 【0384】例 271

1-ジフルオロメチル-2-メチル-6-オキソ-4-（1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル

例 3 に記載した手順と同様にして、オートクレーブ中で、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、145℃で、2-メチル-6-オキソ-4-（1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル（例 17）を 1-クロロ-1, 1-ジフルオロメタンで 30 分間処理して、1-ジフルオロメチル-2-メチル-6-オキソ-4-（1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリルを黄色がかった固体（融点 217℃；MS：[M]<sup>+</sup> = 330）として、また、4-ジフルオロメトキシ-2-メチル-6-（1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-ペリミジン-5-カルボニトリルを無色の固体（融点 143℃；MS：[M+H]<sup>+</sup> = 331）として得た。

#### 【0385】例 272

1-ジフルオロメトキシ-2-メチル-6-オキソ-4-（1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル

例 3 に記載した手順と同様にして、オートクレーブ中で、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、50℃で、1-ヒドロキシ-2-メチル-6-オキソ-4-（1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル（例 199）を 1-クロロ-1, 1-ジフルオロメタンで 60 時間処理して、1-ジフルオロメトキシ-2-メチル-6-オキソ-4-（1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピ\*

\*ン-3-イル）-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリルを無色の非晶質固体として得た。MS：[M]<sup>+</sup> = 346

#### 【0386】例 273

1-エチル-2-メチル-6-オキソ-4-（1, 1, 2-トリトリチオ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリル

例 13a）、17 及び 27/28 に記載したようにして、エチル 2-シアノ-3, 3-ビス（メチルチオ）アクリレート及び 1, 1, 2-トリトリチオ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンから、1-エチル-2-メチル-6-オキソ-4-（1, 1, 2-トリトリチオ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-1, 6-ジヒドロペリミジン-5-カルボニトリルを調製した。1, 1, 2-トリトリチオ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンは、以下の手順によって得た。

20 i) 四塩化炭素中、還流状態で、1-（1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-エタノン [J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83] を過酸化ジベンゾイル及び N-ブロモスクシンイミドと反応させて、1-（5-ブロモ-1, 2-ジヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-エタノンを得た。

ii) メタノール中、トリエチルアミンの存在下、Pd/C を使用して、1-（5-ブロモ-1, 2-ジヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-エタノンをトリチウムで水素化して、1-（1, 1, 2-トリトリチオ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-エタノンを得た。

30 iii) メタノール中、1-（1, 1, 2-トリトリチオ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル）-エタノンを濃縮水性塩酸で処理して、1, 1, 2-トリトリチオ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを得た。

#### 【0387】例 A

従来の方法で以下の組成の錠剤を製造した。

	mg/錠
活性成分	100
粉末ラクトース	95
白トウモロコシデンプン	35
ポリビニルピロリドン	8
Na カルボキシメチルデンプン	10
ステアリン酸マグネシウム	2
錠剤重量	250

※ ※ 従来の方法で以下の組成の錠剤を製造した。

	mg/錠
活性成分	200

#### 【0388】例 B

141	
粉末ラクトース	100
白トウモロコシデンプン	64
ポリビニルピロリドン	12
Naカルボキシメチルデンプン	20
ステアリン酸マグネシウム	4

錠剤重量 400

## 【0389】例C

\* \* 以下の組成のカプセルを製造した。

	mg/カプセル
活性成分	50
結晶質ラクトース	60
微結晶質セルロース	34
タルク	5
ステアリン酸マグネシウム	1

カプセル充填重量 150

【0390】適当な粒径の活性成分、結晶質ラクトース及び微結晶質セルロースを互いに均質に混合し、ふるい分けしたのち、タルク及びステアリン酸マグネシウムを※

※添加混合した。最終混合物を適当なサイズの硬ゼラチンカプセルに充填した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\* (参考)

A 6 1 P 9/10  
13/10  
21/02  
25/06  
25/08  
25/14  
25/16  
25/18  
25/22  
25/24  
25/28  
25/30  
25/34  
27/02

A 6 1 P 9/10  
13/10  
21/02  
25/06  
25/08  
25/14  
25/16  
25/18  
25/22  
25/24  
25/28  
25/30  
25/34  
27/02

C 0 7 D 223/16  
401/04  
401/12  
401/14  
403/14  
405/14  
471/04  
487/04

C 0 7 D 223/16  
401/04  
401/12  
401/14  
403/14  
405/14  
471/04  
487/04

Z

1 1 7  
1 4 0  
1 4 4  
1 4 6  
1 5 0

1 1 7 A  
1 4 0  
1 4 4  
1 4 6  
1 5 0



(72)発明者 アルフレート・ビンゲッリ  
スイス国、ツェーハー 4112 フリュウ、  
ホフシュテッターシュトラッセ 36  
(72)発明者 ハンス・ペーター・メルキ  
スイス国、ツェーハー 4059 バーゼル、  
ゼルティスベルガーシュトラッセ 75  
(72)発明者 ヴァンサン・ミュッテル  
フランス国、エフ 68100 ミュルーズ、  
プラス・デ・マレシヨール 15

(72)発明者 モーリス・ヴィレルム  
フランス国、エフ 68790 モールシュヴ  
イレ・ル・バ、シュマン・デュ・リュネ  
11  
(72)発明者 ヴォルフガング・ヴォステル  
ドイツ連邦共和国、デー 79639 グレン  
ツァハーヴィーレン、イム・シュトリック  
2